BLUTVOLUMEN UND ERYTHROZYTENPARAMETER MINDERWÜCHSIGER KINDER

Theresia Kremer

1981

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT

MÜNCHEN

IM DR. VON HAUNER'SCHEN KINDERSPITAL

DIREKTOR: PROF. DR. K. BETKE

BLUTVOLUMEN UND ERYTHROZYTENPARAMETER MINDERWÜCHSIGER KINDER

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER HUMANMEDIZIN

AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT

MÜNCHEN

VORGELEGT VON

THERESIA KREMER

MÜNCHEN

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. O. Linderkamp
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.81

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG Seite 1

2. PATIENTEN 3

3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN 5

3.1. Plasmavolumen, Erythrozytenmasse und Blutvolumen 5

3.2. Hämoglobin-Konzentration 10

3.3. Erythrozyten 10

3.4. Hämatokrit 11

3.5. Erythrozytenmasse und -indices 11

3.6. Retikulozyten 11

3.7. Serum-Eisen und Eisenbindungskapazität 12

3.8. Gesamteiweiß 12

3.9. Endokrinologische Untersuchungen 13

3.10. Somatische Größen 13

3.11. Statistik und Berechnung 13

4. VORVERSUCHE ZUR MESSUNG DES PLASMAVOLUMENS MIT EVANS BLAU 15

4.1. Grundlagen 15

4.1.1. Vorbemerkungen 15

4.1.2. chemische Eigenschaften von Evans Blau 16

4.1.3. biologische Eigenschaften von Evans Blau 17

4.1.4. optische Eigenschaften von Evans Blau 17

4.2. Bestimmung des Leerwerts in gefärbten Plasmen 20

4.3. Vergleichende Untersuchung des Plasmavolumens und des Albuminschwundes mit Evans Blau und J-125-Human Albumin 23

5. KRITIK DER METHODEN 29

5.1. Plasmavolumen 29

5.1.1. Eigenschaften und Toxizität von Evans Blau 29

5.1.2. Konzentrationsablauf von Evans Blau in Plasmen 30

5.1.3. Extinktion des ungefärbten Plasmas 31

5.1.4. Technische Fehler 32

5.2. Erythrozyten-Parameter 33

5.3. Serum-Eisen und Eisenbindungskapazität 33

6. ERGEBNISSE 34

6.1. Konstitutioneller Minderwuchs 34

6.2. Hypophysär bedingter Minderwuchs 34

6.3. Zöliakie 38

7. DISKUSSION 43

7.1. Hypophysär bedingter Minderwuchs 43

7.2. Zöliakie 47

8. ZUSAMMENFASSUNG 49

9. TABELLEN 52

9.1. Abkürzungen 52

9.2. Tabellen 53

10. LITERATUR 66

11. LEBENSLAUF 78

1. EINLEITUNG

Das Blutvolumen ist eine komplex geregelte Größe, die von zahlreichen Hormonen, vom Wasser-, Elektrolyt- und Eiweißhaushalt beeinflußt wird. Bei Kindern mit Panhypopituitarismus, also mangelhafter oder fehlender Sekretion aller Hypophysenvorderlappenhormone, wurde das Blutvolumen um 30 % vermindert gefunden (Rodriguez u. Shahidi 1971, Shahidi et al. 1973). Die Autoren empfehlen auf Grund ihrer Ergebnisse, die Bestimmung des Blutvolumens zur Differentialdiagnose von konstitutionellem und hypophysärem Minderwuchs einzusetzen. Ihre Untersuchung schließt allerdings nur einen Patienten mit isoliertem Wachstumshormonmangel ein. Es erscheint denkbar, daß die erhebliche Volumenreduktion eine Folge der komplexen endokrinologischen Störungen beim Panhypopituitarismus war. Ein Anliegen der vorliegenden Arbeit ist, das Blutvolumen und andere hämatologische Parameter von Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel vor und während der Substitution des fehlenden Hormons zu untersuchen.

Minderwuchs als Folge von Mangelernährung wird in Deutschland bei Kindern mit Zöliakie, d.h. Gliadinunverträglichkeit, beobachtet. Diese Patienten sind allerdings mehr untergewichtig als minderwüchsig. Unterernährte Kinder ohne Zöliakie zeigen meist ein erhöhtes Blutvolumen, wenn es auf das tatsächliche (Ist-)Gewicht bezogen wird, und ein normales Blutvolumen, wenn es auf das längenentsprechende Sollgewicht bezogen wird. Da in der Literatur keine Blutvolumina von Kindern mit Zöliakie mitgeteilt werden, ist das zweite Anliegen dieser Arbeit, entsprechende Untersuchungen vor und während gliadinfreier Ernährung durchzuführen.

Untersuchungen des Blutvolumens werden überwiegend mit radioaktiven Methoden durchgeführt. Die einzige zur Zeit anwendbare nicht-radioaktive Methode verwendet Evans Blau als Indikator des Plasmavolumens. Wie bei jeder photometrischen Bestimmung wird hierzu ein Leerwert benötigt. Der Leerwert wird durch Entnahme einer Blutprobe vor Gabe des Farbstoffes oder durch Extraktion des Farbstoffs aus der Plasmaprobe gewonnen. Das erste Verfahren ist unzuverlässig, da sich der Plasmaleerwert rasch ändert; das zweite Verfahren ist extrem aufwendig. Eine dritte Möglichkeit besteht darin, aus dem Plasmaleerwert bei einer Wellenlänge von 740 nm (hier besitzt Evans Blau keine Absorption) den Plasmaleerwert bei 620 nm (Maximum der Absorption) zu berechnen (Nielsen u. Nielsen 1962). Da zu dieser Methode nur unzureichend Daten vorliegen, ist das dritte Anliegen der Arbeit, die Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit dieses Verfahrens zu untersuchen.

2. PATIENTEN

Untersucht wurden insgesamt 82 Kinder. Von den Eltern und von den Patienten selbst, soweit sie über 14 Jahre alt waren, war nach Erklärung der Untersuchung das Einverständnis erfragt worden.
Darüberhinaus konnten durch Entgegenkommen der Veterinärmediziner 6 neugeborene Ferkel untersucht werden.

2.1. Konstitutioneller Minderwuchs

n= 27
Alter: 1- 16 Jahre,
Körperlänge: 65 - 152 cm Körpergewicht: 6,3 - 41,0 kg
Diese Kinder wiesen keine endokrinologischen Störungen auf.

2.2. Patienten mit Wachstumshormonmangel

n= 32
Alter: 5 - 19 Jahre
Körperlänge: 74 - 153 cm Körpergewicht: 6,9 - 55 kg
Durch den Insulinhypoglykämietest und in einigen Fällen durch eine Argininbelastung wurde bei diesen Kindern ein Wachstumshormonmangel nachgewiesen. Weitere endokrinologischen Störungen wurden durch Messung von Thyroxin, Cortisol und Gonadotropinen ausgeschlossen.
15 Kinder wurden vor und 3 - 6 Monate nach Beginn der Substitution mit Wachstumshormon untersucht.

2.3. Patienten mit Zöliakie

n= 4
Alter: 1 - 6 Jahre

Körperlänge: 71 - 124 cm
Körpergewicht: 5,5 - 23 kg
Die Zöliakie war in allen Fällen durch histologischen Nachweis der Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut mit Hilfe einer Dünndarmbiopsie gesichert. Alle Patienten wurden vor und 4 Wochen nach Behandlungsbeginn untersucht.

2.4. Vergleichende Untersuchungen des Plasmavolumens mit Evans Blau und J-125 Human Albumin

2.4.1. Neugeborene

n = 8
Alter: 10 - 94 Stunden
Ein Kind mit Sepsis wurde nach einer Austauschtransfusion untersucht.

2.4.2. Ältere Kinder

n = 14
Alter: 1/2 - 15 Jahre
Zwei dieser Kinder wurden jeweils zweimal untersucht.

2.4.3. Neugeborene Ferkel

n = 6
Alter: 0 - 2 Stunden

3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

3.1. Plasmavolumen, Erythrozytenmasse und Blutvolumen

Die Volumenbestimmung erfolgte nach dem Verdünnungsprinzip. Die Menge I eines Indikators wird in die Blutbahn gebracht und nach gleichförmiger Verteilung im Intravasalraum die Endkonzentration c_p gemessen.

Der Verteilungsraum errechnet sich nach

1) $$V = \frac{I}{c_p}$$

V = Verteilungsraum
c_p = Endkonzentration des Indikators im Intravasalraum
I = Menge des Indikators

Als Indikator zur Messung des Plasmavolumens wurde der Farbstoff Evans Blau verwendet. Die Probanden erhielten 0,2 mg/kg des Indikators. Der Farbstoff wurde langsam in eine periphere Vene, meist Vena cubitalis injiziert. Zur Vermeidung von Farbstoffverlusten wurde mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. 10 Minuten nach Injektion des Indikators wurde zur einfachen Volumenbestimmung eine Blutprobe von 1,5 ml aus der kontralateralen Vene entnommen, zur Ermittlung von Verteilungskurven wurden 5,10, 20, 30, 45 und 60 Minuten nach Injektion des Farbstoffes Blutproben von 1,5 ml entnommen. Das entnommene Blut wurde in heparinisierten Eppendorfhütchen in einer Zentrifuge 10 Minuten mit einer Tourenzahl von 2000 pro Minute zentrifugiert. Plasmaproben mit sichtbarer Hämolyse wurden verworfen.

Die Extinktion der Plasmaproben wurde bei 620 und 740 nm in einem Zeiss M4QIII-Spektralphotometer gemessen. Die Eigenextinktion des Plasmas bei 620 nm (bei dieser Wellenlänge liegt das Absorptionsmaximum von Evans Blau, Abb. 3) wurde aus der Extinktion bei 740 nm (bei 740 nm absorbiert Evans Blau nicht, Abb. 3) errechnet (Formel 2).

Nach den eigenen Untersuchungen (s. Abschnitt 4.2.) besteht eine lineare Beziehung zwischen der Extinktion bei 620 nm (E_{620}) und der Extinktion bei 740 nm (E_{740}):

(2) $$E_{620}\ (\text{Evans Blau}) = E_{620}\ (\text{Plasma+Evans Blau}) - (1{,}4264 E\%_{740} + 0{,}0298)$$

Nach der oben genannten Formel 1

(1) $$V = \frac{I}{c_p}$$

müssen zur Berechnung des Plasmavolumens die Menge des injizierten Farbstoffes (I) und die Konzentration von Evans Blau im Plasma (c_p) bekannt sein.

Die Menge des injizierten Farbstoffes ergibt sich aus der Konzentration der injizierten Farbstofflösung (c_i) und dem injizierten Volumen (V_i).

(3) $$I = c_i \times V_i$$

Daraus folgt

(4) $$V = \frac{c_i \times V_i}{c_p}$$

Gemessen werden aber nicht die Konzentrationen, sondern die Extinktionen des Farbstoffes.

Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz besteht eine lineare Beziehung zwischen der Extinktion (E) und der Konzentration (c):

(5) $E = c \times d \times \varepsilon$

E = Extinktion
c = Konzentration (mol/cm)
d = Schichtdicke (cm)
ε = spezifischer molarer Extinktionskoeffizient (cm/mol)

oder

(6) $c = \frac{E}{d \times \varepsilon}$

Durch Einsetzen von Gleichung (6) in (4) entsteht

(7) $V = \frac{\frac{E_i}{d \cdot \varepsilon}}{\frac{E_p}{d \cdot \varepsilon}} \cdot V_i$

E_i = Extinktion der injizierten Farbstofflösung
E_p = Extinktion des gefärbten Plasmas

oder

(8) $V = \frac{E_i \times V_i}{E_p}$

Die Extinktion der injizierten Lösung läßt sich wegen der hohen Konzentration (etwa 50 mg/dl) nicht direkt messen. Es wurden deshalb von jeder Farbstoffcharge Verdünnungen ("Standards" St) 1 : 50 bis 1 : 500 hergestellt, die Extinktion der Verdünnung (E_{St}) gemessen und die Regressionsgleichungen

(9) $E_{St} = a + b \times St$

berechnet.

Da die Evans Blau Lösung unverdünnt injiziert wurde, ist ihre "Verdünnung" 1, d.h.

(10) $E_i = a + b$

Durch Einsetzen in Gleichung (8) ergibt sich

(11) $$V = \frac{(a + b) \times V_i}{E_p}$$

Das Volumen V entspricht hier dem Plasmavolumen.

Die Regressionsgleichung

(10) $E_{St} = a + b \times St$

muß von jeder Farbstoffcharge erneut bestimmt werden, da die Konzentrationen des Farbstoffes geringfügig differieren können.

Abbildung 1 zeigt ein Beispiel einer Beziehung von Extinktion und Verdünnung. Zu diesem Beispiel wurde folgende Regressionsgleichung errechnet:

$$E_{620} = 0{,}001 + 40{,}20 \times St$$

Blutvolumen und Erythrozytenmasse ergeben sich aus folgenden Formeln

(12) $$BV = \frac{PV \times 100}{100 - 0{,}89 \times Hkt}$$

(13) $EM = BV - PV$

BV = Blutvolumen
PV = Plasmavolumen
EM = Erythrozytenmasse
Hkt = Hämatokrit

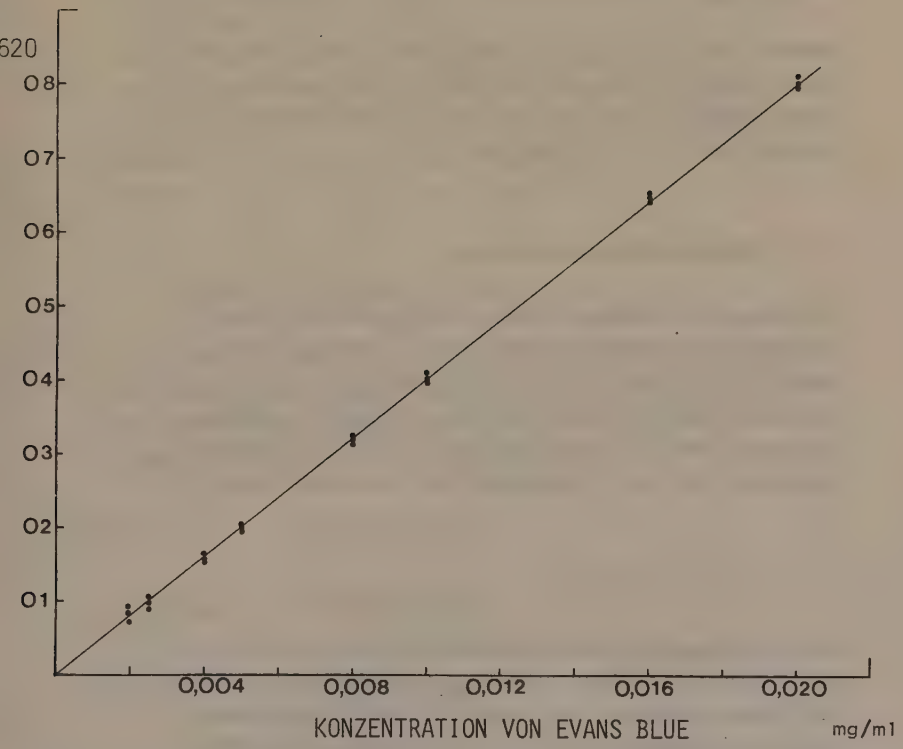


Abb. 1: Beziehung von Extinktion (Wellenlänge 620 nm) und Konzentration von Evans Blau in Wasser. 1,0 würde der unverdünnten Lösung von 50 mg/ml entsprechen.

Der Korrekturfaktor 0,89 des Hämatokrits setzt sich aus dem "trapped" Plasma zu 2 % (Linderkamp et al. 1974) und der Differenz zwischen dem venösen und dem Körperhämatokrit von 9 % (Chaplin et al. 1953, Bratteby 1967, Linderkamp et al. 1977) zusammen.

Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Eisen und Eisenbindungskapazität wurden in Doppelansätzen aus dem für die Blutvolumenbestimmung entnommenen Blut untersucht.

3.2. Hämoglobinkonzentration

Die Hämoglobinkonzentration wurde nach der Hämoglobincyanidmethode (Betke et al. 1964) in Verbindung mit dem Coulter Counter (Dawes u. Park 1970) gemessen. Das Verfahren beruht auf der Umwandlung von Hämoglobin in Cyanhämoglobin, das bei einer Wellenlänge von 540 nm photometrisch bestimmt wird.

3.3. Erythrozytenzahl

Die Erythrozyten wurden mit dem Coulter Counter (Witte 1978) gezählt. Das Prinzip des Gerätes beruht auf einer Erhöhung des elektrischen Widerstandes durch die Erythrozyten. Da diese Widerstandserhöhung den Zellvolumina annähernd proportional ist, wird auch das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) bestimmt.

3.4. Hämatokrit

Die Hämatokritbestimmung erfolgte mit der Mikrohämatokritzentrifuge (Hawskley Ltd., London), die bei 12000 Umdrehungen pro Minute eine Beschleunigung von 12000 g auf das in den Kapillaren befindliche Blut ausübt (Dittrich 1963). Das Blut wurde 10 Minuten zentrifugiert. Der Hämatokrit wurde mit dem Faktor 0,98 korrigiert, der das in der Erythrozytensäule verbleibende "trapped plasma" berücksichtigt (Linderkamp et al. 1974, Witte 1978).

3.5. Erythrozytenmaße und -indices

Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) und mittleres korpuskuläres Volumen (MCH) wurden nach folgenden Formeln berechnet (Wintrobe 1967)

$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{Hb (g/dl) x 10}}{\text{Ery (Mill/l)}}$$

$$\text{MCHC (g/dl)} = \frac{\text{Hb (g/dl) x 10}}{\text{Hkt (ml/dl)}}$$

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hkt (ml/dl) x 10}}{\text{Ery (mill/l)}}$$

3.6. Retikulozyten

Die Retikulozyten wurden nach der Färbung mit Brilliantkresylblau, welches zur Darstellung der Substantia granulofilamentosa dient, gezählt. Die Retikulozytenzahlen wurden in % angegeben.

3.7. Serumeisen und Eisenbindungskapazität

Die Bestimmung von Eisen und Eisenbindungskapazität erfolgte nach der von Ramsay (1957) angegebenen und von Lauber (1965) modifizierten Methode. Durch ein anionenaktives Detergens wird das dreiwertige Eisen von Transferrin abgespalten, durch Natriumdithionit in die zweiwertige Form übergeführt und anschließend an Bathophenanthrolindisulfonat gekoppelt. Der dabei entstehende Farbkomplex wird bei einer Wellenlänge von 546 nm photometriert.

Zur Bestimmung der Eisenbindungskapazität wird Eisenchlorid im Überschuß zugegeben, so daß das gesamte Transferrin mit Eisen gesättigt wird. Der Überschuß an Eisen wird an Magnesiumcarbonat adsorbiert und anschließend das gesamte an Transferrin gebundene Eisen auf Grund der oben beschriebenen Farbreaktion gemessen.

3.8. Gesamteiweiß

Die Bestimmung des Gesamteiweißes erfolgte nach der Biuretmethode. Diese Reaktion beruht auf der Anlagerung von Calziumionen im alkalischen pH-Bereich an die Peptidbindungen der Proteine. Die Intensität der entstehenden violetten Farbe ist der Zahl der Peptidbindungen und damit der Proteinkonzentration proportional und wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 545 nm gemessen.

3.9. Endokrinologische Untersuchungen

Bei allen Kindern wurden endokrinologische Untersuchungen durchgeführt. Sie umfaßten die Bestimmung von Wachstumshormon nach Insulinhypoglykämie oder Argininbelastung. Außerdem wurden Thyroxin, Cortisol und die Gonadotropine bestimmt. Die Hormonbestimmungen wurden radioimmunologisch durchgeführt.

Das Prinzip der radioimmunchemischen Reaktion basiert auf der Kompetition radioaktiv markierter und unmarkierter Antigene an ihren spezifischen Antikörper. Der Antikörper muß in der durch die Isotopenverdünnung gegebenen Proportion mit markierten und unmarkierten Antigenen gesättigt sein (Heinze 1974). Als Ergebnis dieser Kompetition nimmt die Radioaktivität des Antigen-Antikörperkomplexes in gleicher Weise ab wie die Konzentration der unmarkierten, nachzuweisenden Hormone im Versuchsansatz zunimmt.

3.10. Somatische Größen

Die altersentsprechende Sollgröße und das der tatsächlichen Körpergröße entsprechende Sollgewicht wurde den Nomogrammen von Kunze und Murken (1974) entnommen.

3.11. Statistik und Berechnung

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der wissenschaftlichen Tabellen der Documenta Geigy (1969) durchgeführt. Berechnet wurden Mittelwerte (x) und Standardabweichung (s) der hämatologischen Daten der Probanden.

Außerdem wurden Regressionsgeraden bestimmt: Beziehung zwischen E_{620} und E_{740}, Beziehung zwischen der Extinktion und der Verdünnung jeder Farbstoffcharge, Albuminschwund.

Angegeben sind der Achsenabschnitt a, der Regressionskoeffizient b, die Kovarianz der Regressionsgeraden s_{yx} und der Korrelationskoeffizient r.

4. VORVERSUCHE ZUR MESSUNG DES PLASMAVOLUMENS MIT EVANS BLAU

4.1. Grundlagen

4.1.1. Vorbemerkungen

Messungen des Blutvolumens erfolgen nach dem Verdünnungsprinzip, d.h. ein Indikator wird in die Blutbahn gebracht und verdünnt sich hier in Abhängigkeit vom Verteilungsvolumen:

$$V = \frac{I}{c}$$

V = Verteilungsvolumen des Indikators
I = Menge des injizierten Indikators
c = Konzentration des injizierten Indikators im Verteilungsvolumen

Bei den zur Verfügung stehenden Indikatoren handelt es sich in der Regel um körperfremde Substanzen.

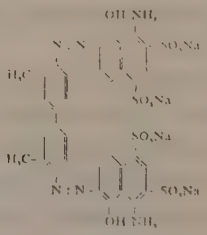
Die wesentlichen Forderungen - geringe Toxizität, ausreichende Zuverlässigkeit und einfache Handhabung - werden im einzelnen von den verschiedenen Indikatoren unvollkommen erfüllt. Daher wurden zahlreiche Indikatoren zur Messung des Blutvolumens angewendet, von denen die meisten jedoch nur noch historische Bedeutung besitzen (Gregersen u. Rawson 1959). Die Indikatoren werden entweder an Plasmaproteine oder Erythrozyten gebunden. Daher kann mit einem Indikator stets nur das Plasmavolumen oder die Erythrozytenmasse gemessen werden. Erythrozytenindikatoren, vor allem 51-Cr, haben sich als zuverlässiger erwiesen als Plasmaindikatoren, da markierte Erythrozyten wesentlich länger im Intravasalraum verbleiben als Plasmabestandteile (Seifert

u. Messmer 1971, Swan u. Nelson 1971). Die Markierung autologer Erythrozyten ist aber aufwendig und führt zu relativ hoher Strahlenbelastung.

Die Messung des Plasmavolumens mit 125 J-Humanalbumin ist einfach und rasch durchführbar, aber ebenfalls mit Strahlenbelastung verbunden. Der Farbstoff Evans Blau (T 1824) ist als Plasmaindikator von 125 J-Humanalbumin weitgehend verdrängt worden, da die Konzentrationsmessung des Farbstoffes im Plasma auf methodische Schwierigkeiten stößt. Da Evans Blau in physiologischer Dosis keinerlei Toxizität besitzt, wurde in der vorliegenden Arbeit eine vereinfachte Methode nach Nielsen u. Nielsen (1962) auf ihre Brauchbarkeit überprüft.

4.1.2. Chemische Eigenschaften von Evans Blau

Evans Blau ist ein Azofarbstoff folgender Struktur:



Das Molekulargewicht beträgt 961.
Der Farbstoff ist in Wasser, Säuren und Laugen löslich und wird durch höhere Konzentrationen von Neutralsalzen präzipitiert.

4.1.3. Biologische Eigenschaften von Evans Blau

Evans Blau hat eine große Affinität zum Serumalbumin, innerhalb weniger Sekunden nach Injektion verbindet sich der Farbstoff mit dem Serumalbumin. Bei Plasmakonzentrationen bis 5 mg/l bindet etwa jedes hundertste Albuminmolekül ein Molekül Farbstoff. Es können aber bis zu 10 Farbstoffmoleküle an ein Albuminmolekül gebunden werden.

Mit Erythrozyten geht Evans Blau keine Bindung ein. Evans Blau bleibt von allen Farbstoffindikatoren am längsten in der Blutbahn. In der ersten Stunde werden etwa 5 bis 10 % aus dem Intravasalraum eliminiert.

4.1.4. Optische Eigenschaften von Evans Blau

Ungefärbtes Plasma zeigt in einem Wellenlängenbereich unter 600 nm hohe Absorption (Abb. 2). Zwischen 600 und 740 nm ist die Extinktion gering und nimmt mit zunehmender Wellenlänge linear ab. Das Extinktionsmaximum von Farbstoffen, die im Plasma gemessen werden, sollte daher bei einer Wellenlänge von über 600 nm liegen. Evans Blau absorbiert im Bereich von 440 bis 700 nm (Abb. 2, 3). Seine maximale Absorption hat Evans Blau in wässeriger Lösung bei etwa 600 nm. Wenn Evans Blau im Plasma als Farbstoff-Albuminverbindung vorliegt, verschiebt sich das Absorptionsmaximum um etwa 20 nm in Richtung höherer Wellenlänge (Abb. 3). Die Messung wird deshalb bei 620 nm durchgeführt.

Bei 740 nm zeigt eine wässerige Lösung von Evans Blau keine Absorption (Abb. 3), Plasma zeigt bei 740 nm

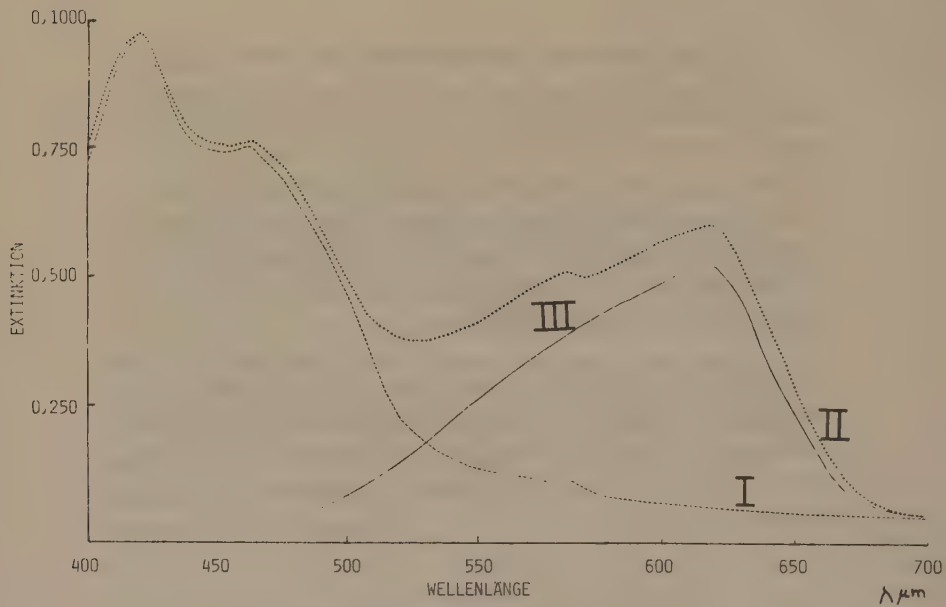


Abb. 2: Absorptionsspektren einer ungefärbten Plasmaprobe (I) und der gleichen Plasmaprobe nach Zusatz von Evans Blau (II). Kurve III wurde durch Subtraktion der Werte II-I gewonnen. Sie stellt die reine Evans Blau-Absorbtionskurve dar. Es ist deutlich zu sehen, daß Evans Blau bei einer Wellenlänge von mehr als 700 nm keine Absorbtion zeigt. Ähnliche Spektren wurden in zwei weiteren Versuchen ermittelt.

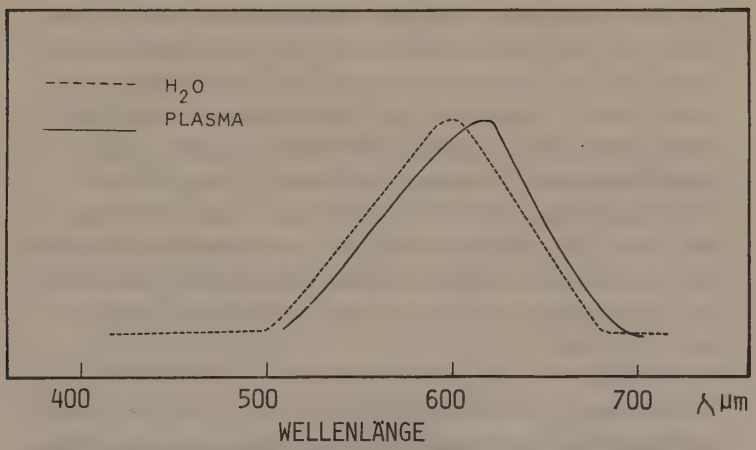


Abb. 3: Absorbtionsspektren von Evans Blau in wässriger Lösung (gestrichelt) und in Plasma (durchgezogen). Das Absorbtionsmaximum liegt bei 600 bzw. 620 nm. Ähnliche Spektren wurden in vier weiteren Versuchen ermittelt.

mit und ohne Zusatz von Evans Blau die gleiche Absorption (Abb. 2).

4.2. Die Bestimmung des Leerwertes im gefärbten Plasma

In einem Wellenlängenbereich von 600 - 780 nm besitzt Plasma keine Absorption, selbst wenn es Spuren von Hämoglobin oder Gallenfarbstoffen enthält. Die im Plasma suspendierten Proteine und Lipide führen zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Trübung und damit Streuung des Lichtes, so daß der "Leerwert" entsteht. Die Leerextinktion jeder einzelnen Plasmaprobe nimmt linear mit der Wellenlänge zu (Gaebler 1943, 1945). Mit zunehmender Trübung werden die Geraden zunehmend in Richtung höherer Extinktionen verschoben. Sie verlaufen aber parallel. Dies bedeutet, daß sich vom Leerwert bei einer Wellenlänge auf den Leerwert bei einer anderen Wellenlänge schließen läßt - allerdings nur in einem Wellenlängenbereich 600 - 780 nm.

Nachdem Nielsen u. Nielsen (1962) die lineare Beziehung zwischen den Logarithmen der Extinktion und der Wellenlänge in eigenen Versuchen nachgeprüft hatten, stellten sie die Arbeitshypothese auf, daß für jedes Plasma entweder eine konstante oder eine lineare Beziehung zwischen den Extinktionen zweier beliebiger Wellenlängen, z.B. 620 und 740 nm bestehen müsse. Sie fanden dann eine lineare Beziehung zwischen den negativen Logarithmen der Extinktionen der beiden Wellenlängen.

In eigenen Versuchen wurde die Extinktion bei 620 und 740 nm in 147 Plasmaproben bestimmt. Es wurden die

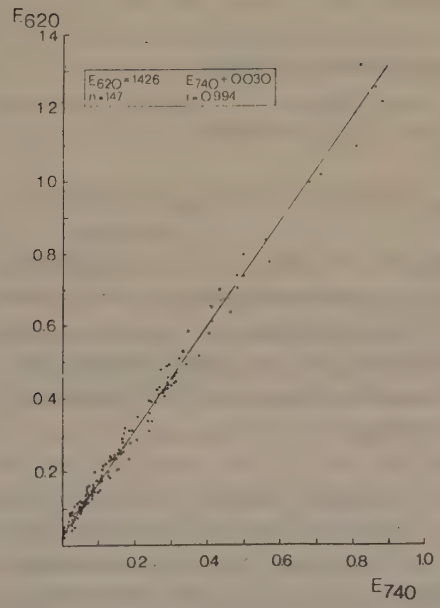


Abb. 4: Beziehung der Extinktionen von 147 ungefärbten Plasmaproben bei 620 und 740 nm.

Regressionsgeraden sowohl der Extinktionen als auch der negativen Logarithmen der Extinktionen errechnet.

Abb. 4 zeigt die Beziehung zwischen den Extinktionen bei 620 und 740 nm.

Die mathematischen Formeln lauten

(14) $E_{620} = 1{,}4264\ E_{740} + 0{,}0298$

(15) $- \log E_{620} = 0{,}8249\ (-\log E_{740}) - 0{,}0879$

Die eigenen Ergebnisse zeigen, daß eine bessere Beziehung zwischen den gemessenen Werten der Extinktionen ($r = 0{,}993$) als zwischen den negativen Logarithmen der Extinktionen ($r = 0{,}984$) besteht. Zur Berechnung der Plasmaextinktion bei 620 nm wurde daher Gleichung 14 gewählt.

In mit Evans Blau gefärbtem Plasma setzt sich die bei 620 nm gemessene Extinktion aus der Eigenextinktion des Plasmas und der durch den Farbstoff bedingten Extinktion zusammen. Um die durch den Farbstoff bedingte Extinktion zu erhalten, ist es also nötig, die Eigenextinktion des Plasmas von der Gesamtextinktion zu subtrahieren.

Diese Eigenextinktion des Plasmas kann nach dem oben beschriebenen Verfahren aus der bei 740 gemessenen Extinktion errechnet werden, da der Farbstoff bei 740 nm keine Absorption zeigt.

4.3. Vergleichende Untersuchungen des Plasmavolumens und des Albuminschwundes mit Evans Blau und 125-J-Humanalbumin

Zur Überprüfung der Genauigkeit der angewandten Evans Blau Methode wurden Plasmavolumenbestimmungen gleichzeitig mit Evans Blau und 125-J-Humanalbumin bei 6 neugeborenen Ferkeln, 8 menschlichen Neugeborenen und 14 älteren, teils schwerkranken Kindern durchgeführt.

Die klinischen Daten und die Ergebnisse sind Tabelle 1 und 2 zu entnehmen.

Der Plasmaraum wurde durch gleichzeitige Injektion von 0,2 mg Evans Blau und 0,025 µCi 125-J-Humanalbumin pro Kilogramm Körpergewicht über eine periphere Vene markiert. Die Schilddrüse der Kinder wurde durch orale Gabe von einem Tropfen Lugolscher Lösung pro Kilogramm Körpergewicht vor der Untersuchung und während der folgenden 5 Tage blockiert.

6 Blutproben von 1,5 ml wurden 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten nach Injektion des Indikators entnommen. Den Neugeborenen wurden die Blutproben über einen Nabelarterienkatheter vor einer klinisch indizierten Transfusion oder Austauschtransfusion entnommen. Bei den Kindern erfolgte die Blutentnahme über ein Perfusionsbesteck, bei den Ferkeln über einen Nabelvenenkatheter. Die Radioaktivität wurde in einem Bohrlochszintillationszähler (Frieseke und Hoepner, Erlangen) gemessen.

Die Extinktionen bzw. Zerfallsimpulse der Plasmaproben wurden zum Zeitpunkt der Injektion (Zeit 0) durch Berechnung von Regressionsgeraden retropoliert (Abb. 5).

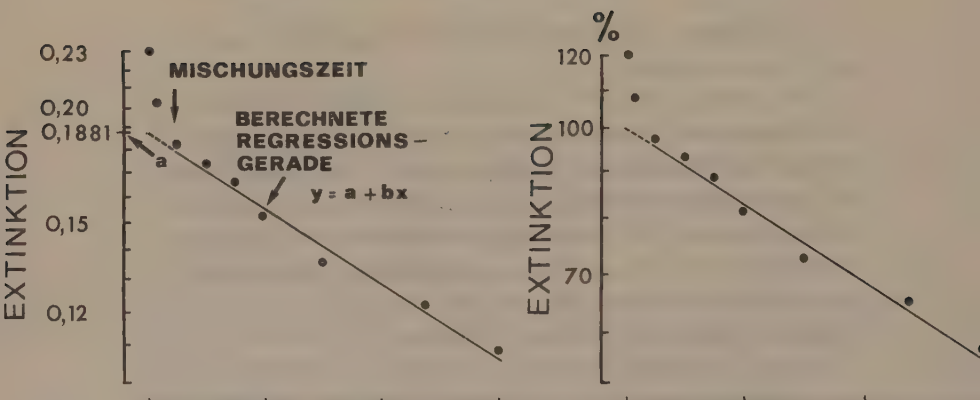


Abb. 5: Extinktion von Evans Blau aufgetragen gegen die Zeit nach der intravenösen Injektion.
Links: Extinktion in abgelesenen Einheiten; rechts: in % der zum Zeitpunkt der Injektion retropolierten Extinktion.

Die Schwundrate pro Stunde wurde aus dem O- und 60-Minutenwert der Regressionsgleichung berechnet.

Abb. 6 zeigt die Aktivitäten von 125-J-Humanalbumin und die Extinktionen von Evans Blau der zum Zeitpunkt O retropolierten Werte der 6 untersuchten Ferkel.

Bei den neugeborenen Ferkeln wurde mit Evans Blau in allen Fällen ein höheres Plasmavolumen als mit 125 J-Humanalbumin bestimmt, bei den menschlichen Neugeborenen wurde mit Evans Blau in 8 von 9 Untersuchungen, bei den älteren Kindern in 11 von 16 Fällen höhere Werte als mit 125 J-Humanalbumin gemessen (Abb. 7).

Die Differenzen des mit Evans Blau und 125 J-Humanalbumin gemessenen Plasmavolumens betrugen:

Ferkel: +0,6 bis +7,5 % ($\bar{x} \pm$ SD: +4,0 $\pm$ 2,5 %)

Neugeborene: -2,9 bis +8,8 % ($\bar{x} \pm$ SD: +4,0 $\pm$ 3,6 %)

Kinder: -4,5 bis +9,5 % ($\bar{x} \pm$ SD: +1,6 $\pm$ 3,7 %)

Die Differenzen waren bei den Ferkeln und den neugeborenen Kindern signifikant.

Die Schwundraten des Evans Blau waren bei den Ferkeln in allen Fällen, bei den menschlichen Neugeborenen in 5 von 9 und bei den älteren Kindern in 11 von 16 Fällen höher als die Schwundraten von 125 J-Humanalbumin.

Die Differenzen betrugen:

Ferkel: +5,5 bis +15,6 %/h ($\bar{x} \pm$ SD: +8,7 $\pm$ 3,8 %/h)

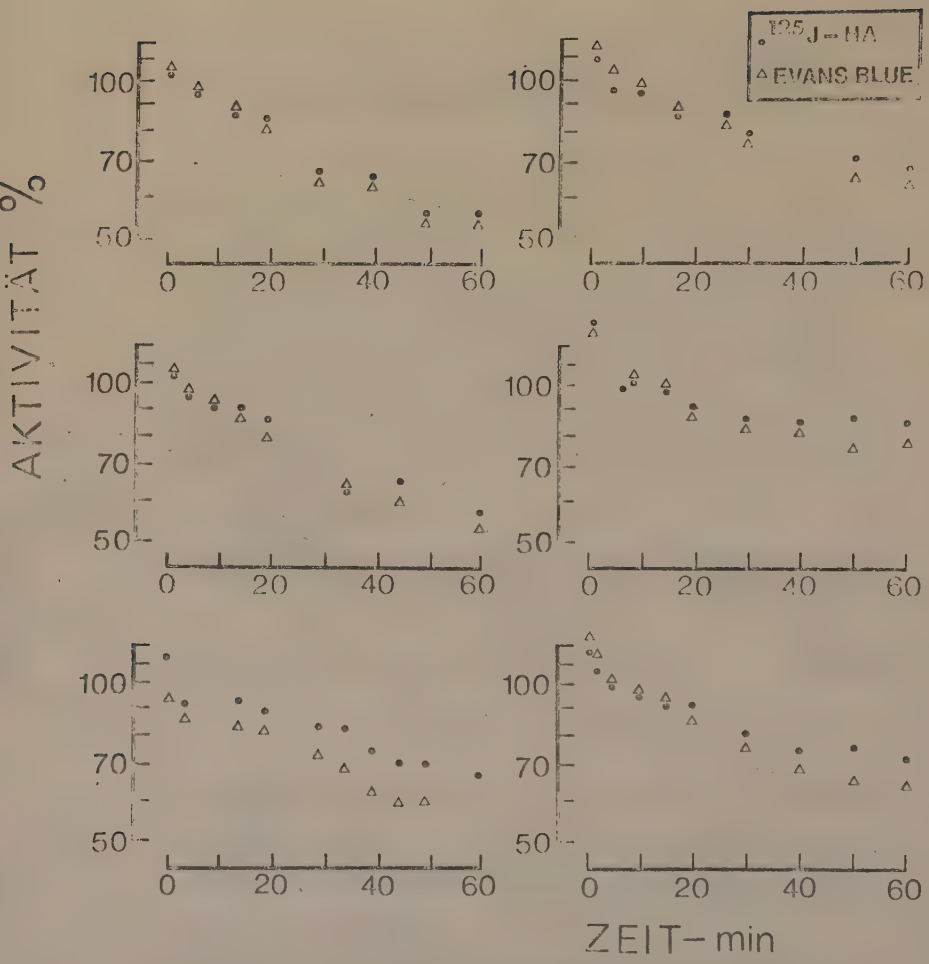


Abb. 6: Schwundraten von 125-J-Humanalbumin und Evans Blau untersucht an 6 neugeborenen Ferkeln.
Aktivitäten von 125-J-Humanalbumin und Extinktionen von Evans Blau sind in % der zum Zeitpunkt der Injektion retropolierten Werte aufgetragen gegen die Zeit.

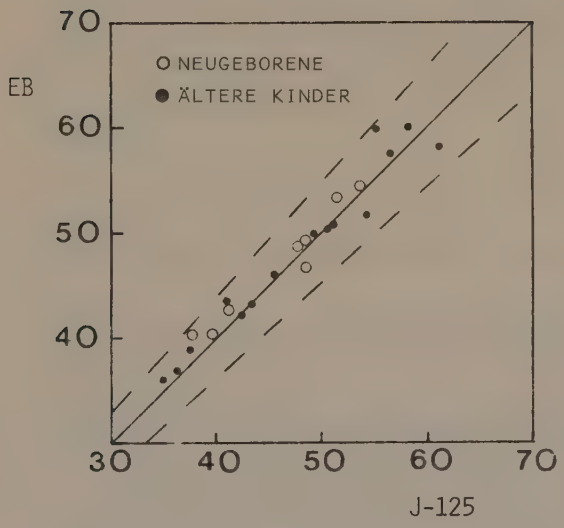


Abb. 7: Verteilungsraum ("Plasmavolumen") von Evans Blau aufgetragen gegen den Verteilungsraum von 125-J-Humanalbumin.
Eingetragen sind die Ergebnisse der neugeborenen (Kreise) und älteren Kinder (Punkte) sowie die Identitätslinie $\pm$ 10 %.

Neugeborene: -3,7 bis +13,5 %/h ($\bar{x} \pm$ SD: +2,3 $\pm$ 5,6 %/h)

Kinder: -4,6 bis +8,8 %/h ($\bar{x} \pm$ SD: +2,3 $\pm$ 4,2 %/h)

Die Differenzen waren bei den Ferkeln und den älteren Kindern signifikant ($p < 0,05$).

5. KRITIK DER METHODEN

5.1. Plasmavolumen

Alle Verfahren zur Blutvolumenbestimmung am Lebenden sind indirekte Methoden,die auf dem Verdünnungsprinzip beruhen. Eine definierte Menge eines Indikators wird in die Blutbahn gebracht, nach ausreichender Mischung wird die Endkonzentration der Substanz bestimmt und der Verteilungsraum nach der bereits genannten Formel errechnet:

$$V = \frac{I}{c}$$

An die Indikatoren müssen folgende Forderungen gestellt werden:

1. Der Indikator darf in der verwendeten Dosis nicht toxisch sein;auch harmlose Nebenwirkungen müssen möglichst gering sein.
2. Der Indikator muß sich rasch und gleichmäßig im zu bestimmenden Raum verteilen; während der Messung muß er im zu bestimmenden Raum verbleiben.
3. Die Methode zur Bestimmung der Indikatorkonzentration sollte leicht zu handhaben sein; die methodischen Fehlerquellen sollten möglichst gering sein.

5.1.1. Eigenschaften und Toxizität von Evans Blau

Zur Plasmavolumenbestimmung eignen sich Farbstoffe, die mit Plasmaeiweiß eine stabile Bindung eingehen. Früher wurden vor allem rote Farbstoffe wie Vitalrot und Trypanrot verwendet, heute wird Evans Blau als einziger Farbstoff angewendet.

Evans Blau besitzt eine starke Affinität zu Albuminen. Dies ist auch für die toxische Wirkung des Farbstoffes auf Thrombozyten von Bedeutung. In vitro-Versuche mit Thrombozyten-reichem Citratplasma zeigten, daß Evans Blau zu einer konzentrationsabhängigen Thrombozytenaggregation führt, wenn das molare Verhältnis Evans Blau zu Plasmaalbumin größer als 1 ist (Giger et al. 1974). Die bei der Plasmavolumenbestimmung erreichten Farbstoffkonzentrationen liegen zwischen 5,5 und 7,5 x 10^{-6} mmol/ml; die Konzentration von Albumin im Plasma beträgt 6 - 7 x 10^{-4} mmol/ml. Das molare Verhältnis beträgt also etwa 0,01. Der Sicherheitsfaktor von 100 ist so groß, daß keine Gefährdung des Patienten bei der Plasmavolumenbestimmung zu erwarten ist (Giger et al. 1974).

Auch im Rattenversuch zeigen sich bis zu Dosen von 20 mg/kg - einer molaren Konzentration von ungefähr 5,5 - 7,5 x 10^{-4} - keine toxischen Nebenerscheinungen (Hegglin et al. 1962).

Eine harmlose Nebenwirkung ist die Ablagerung des Farbstoffes in der Haut, wenn die verwendete Dosis höher als 5 mg/kg liegt. Die graublaue Verfärbung erreicht nach 1 bis 2 Tagen ihre maximale Intensität und klingt im Laufe von Tagen wieder ab. Bei den eigenen Versuchen wurden 0,2 mg/kg Farbstoff appliziert; es wurde in keinem Fall eine Komplikation noch eine Verfärbung der Haut beobachtet.

5.1.2. Konzentrationsablauf von Evans Blau im Plasma

Der zeitliche Ablauf der Konzentration von Evans Blau wird durch die Mischung des Farbstoffes mit dem Plasma

und durch das Verschwinden aus dem Kreislauf bestimmt. Nach steilem Konzentrationsanstieg in der ersten Minute erfolgt nach mehreren Rezirkulationswellen ab der zweiten Minute ein rascher Abfall der Farbstoffkonzentration. Dieser relativ steile Konzentrationsabfall geht in einen flacher verlaufenden Kurventeil über. Der Umschlagspunkt, der das Ende der Mischungszeit anzeigt, liegt zwischen 5 und 15 Minuten (Noble u. Gregersen 1946). Eigene Untersuchungen ergaben eine Mischungszeit von 5 bis 10 Minuten.

Wird das Verteilungsvolumen aus einer vor Beendigung der Mischungsphase abgenommenen Blutprobe errechnet, wird die Konzentration des Indikators zu hoch, das Volumen folglich zu klein bestimmt.

5.1.3. Extinktion des ungefärbten Plasmas

Die konventionellen Methoden der Blutvolumenbestimmung mit Evans Blau erfordern große Mengen an Blut und zeitraubende Extraktionsmethoden, da die Ergebnisse sonst nicht verwertbar sind. Der hauptsächliche Fehler ist dabei der Änderung der Extinktion des Plasmas zuzuschreiben (Senn u. Karlson 1958, Nielsen u. Nielsen 1962); d.h. die Eigenextinktion des gefärbten Plasmas kann sich erheblich vom Wert der Extinktion der Kontrollprobe, die vor Injektion des Farbstoffes entnommen wurde, unterscheiden. Die von Nielsen u. Nielsen (1962) angewandte Methode, aus der Extinktion bei 740 nm des gefärbten Plasmas die Extinktion bei 620 nm zu errechnen, scheint die einfachste und genaueste Methode der Blutvolumenbestimmung mit Evans Blau zu sein. Sie erfordert insgesamt 1,5 ml Blut, was insbesondere bei Neugeborenen und bei der Untersuchung von Schwundraten für die genaue-

re Blutvolumenbestimmung von Vorteil ist. Die Hauptfehlerquelle, nämlich die Änderung der Eigenextinktion des Plasmas, wird durch die Berechnung der Extinktion bei 620 nm des gefärbten Plasmas aus der Extinktion bei 740 nm ausgeschaltet.

Die Blutvolumenbestimmung mit dieser Methode ist außerdem relativ schnell durchzuführen, für eine Bestimmung werden durchschnittlich 30 Minuten benötigt.

5.1.4. Technische Fehler

Zu diesen Fehlern zählen solche, die durch Injektion des Indikators, durch Blutentnahme und Meßmethoden entstehen.

Zur Bestimmung des Plasmavolumens muß die injizierte Indikatormenge genau bekannt sein; es darf zu keinem Farbstoffverlust durch Paravasat oder unvollständige Injektion kommen. Um letzteres zu vermeiden, wurde mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

Das Blut sollte einer ungestauten Vene entnommen werden, da längere Stauung zu einer Erhöhung des Hämatokrits führt (Dagher et al. 1965, Ledegard-Pedersen u. Engell 1969). Eine bis zu 2 Minuten dauernde Stauung wird für zulässig gehalten (Schlimbach u. Boroviczeny 1971). Der Hämatokrit muß in der Blutprobe, in der die Extinktion gemessen wird, bestimmt werden.

Ein weiterer Fehler ergibt sich bei einer zu kurzen Zentrifugation des Plasmas. Senn und Karlson (1958) zeigten, daß der Fehler mit der Länge der Zentrifugationsdauer abnimmt.

Um den Fehler, der bei der photometrischen Messung entstehen kann, möglichst klein zu halten, wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert beider Meßwerte gebildet. Der Unterschied zwischen den 2 Meßwerten betrug in der Mehrzahl der Fälle zwischen 0,001 und 0,002.

5.2. Erythrozytenparameter

Die Messung der Hämoglobinkonzentration und der Erythrozytenzahl weist folgende mittlere Fehler auf: Hämoglobin $\pm$ 1,7 %, Hämatokrit $\pm$ 0,79 % (Linderkamp et al. 1974). Die elektronische Erythrozytenzählung weist einen mittleren Fehler von $\pm$ 3 % auf (Witte 1978). Über die Erythrozytenzahl und den MCV wird im Coulter Counter der Hämatokrit berechnet. Dieses Verfahren ist relativ ungenau (Pinkterton et al. 1970). Deshalb wurde der Hämatokrit mit einer Mikrozentrifuge bestimmt. Das bei dieser Methode zwischen den Erythrozyten verbleibende "trapped plasma" von 2 % zeigt keine wesentliche Abhängigkeit vom Hämatokrit (Linderkamp et al. 1974, Witte 1978).

5.3. Serumeisen und Eisenbindungskapazität

Die beschriebene Methode ist wenig aufwendig, wird durch Eiweiß, Bilirubin, Lipide nicht verfälscht (Wilson u. Laley 1963, Lauber 1965, Richterich 1968). Die Fehlerbreite der Methode liegt unter 20 µg/dl (Neth et al. 1963).

6. ERGEBNISSE

6.1. Konstitutioneller Minderwuchs

Bei den Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs betrugen das Blutvolumen im Mittel 77,1 ± 8,0, das Plasmavolumen 50,9 ± 5,3 und die Erythrozytenmasse 26,2 ± 4,1 ml/kg. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den auf das Ist- und Sollgewicht bezogenen Werten (Tabelle 3).

Die bei Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs gemessenen Werte für das Blutvolumen und seine Fraktionen stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten für gesunde Kinder überein (Morse et al. 1947, Russel 1949, Karlberg u. Lind 1955, Sukarochana et al. 1961, Viart 1976, Linderkamp et al. 1977, Linderkamp et al. 1978).

Ebenso lagen Hämatokrit, MCV, Reticulocyten, Serumeisen und Eisenbindungskapazität im Normbereich (Betke et al. 1964, Mayr 1980).
Die klinischen Daten und Einzelwerte sind Tabelle 7 zu entnehmen.

6.2. Hypophysär bedingter Minderwuchs

Untersucht wurden 32 Kinder mit Wachstumshormonmangel. 15 der Kinder wurden vor Substitution mit Wachstumshormon und 3 bis 6 Monate während Substitution mit Wachstumshormon untersucht. Die klinischen Daten und individuellen Werte für Blutvolumen, Plasmavolumen, Erythrozytenmasse und die hämatologischen Daten sind Tabelle 5 und 6 zu entnehmen.

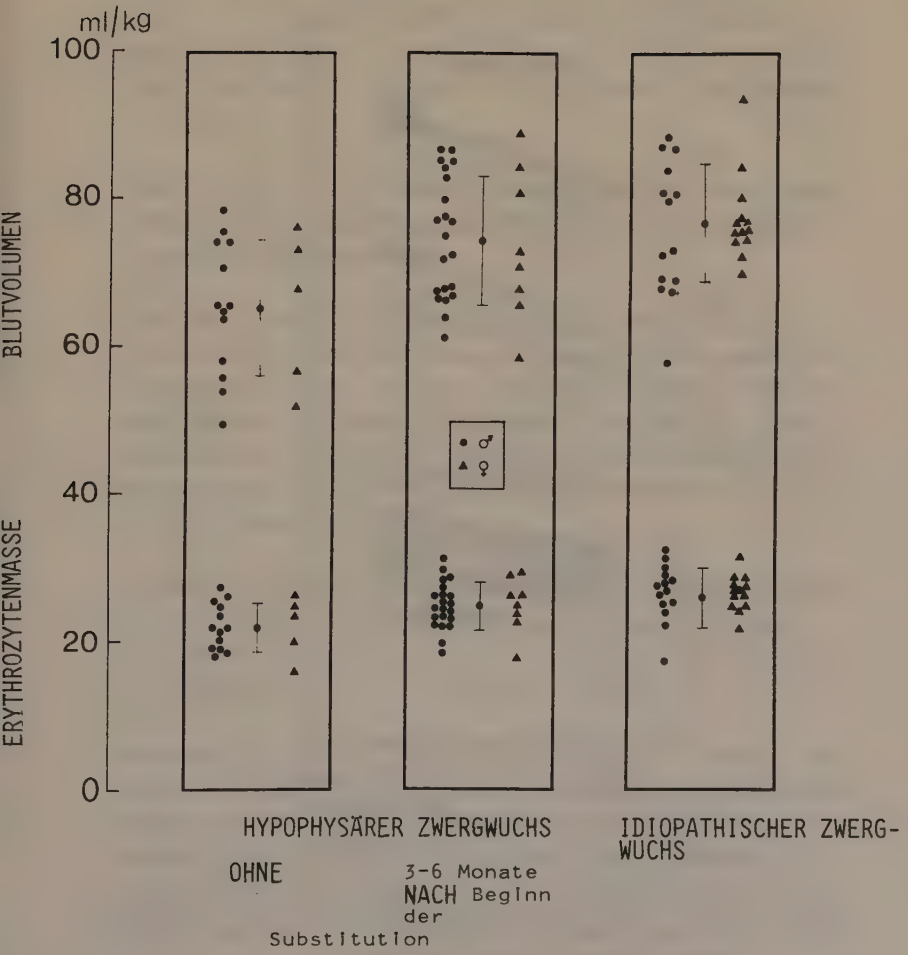


Abb. 8: Blutvolumen und Erythrozytenmasse der Kinder mit hypophysärem und konstitutionellem Minderwuchs.

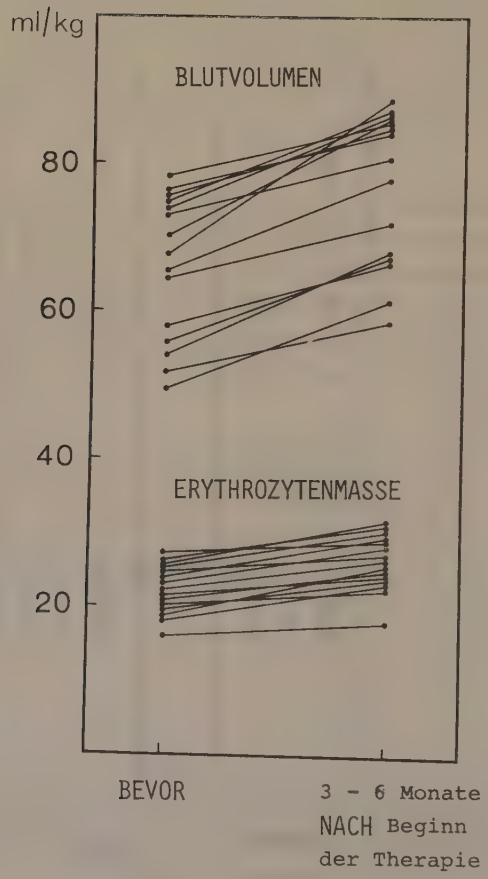


Abb. 9: Blutvolumen und Erythrozytenmasse von 15 Kindern mit hypophysärem Minderwuchs vor und während der Behandlung mit Wachstumshormon.

Bei den unbehandelten Kindern mit Wachstumshormonmangel fanden sich gegenüber den Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs signifikant erniedrigte Werte des Blutvolumens, Plasmavolumens und der Erythrozytenmasse. Im Mittel betrug das Blutvolumen bezogen auf das Istgewicht 65,2 ± 9,2, das Plasmavolumen 43,1 ± 6,5 und die Erythrozytenmasse 22,1 ± 3,2 ml/kg. Bezogen auf das Sollgewicht ergaben sich etwas höhere Werte, es bestand aber kein signifikanter Unterschied (Tabelle 3).

Auch bei Kindern mit Wachstumshormonmangel lagen Hämatokrit, MCV, Retikulozyten, Eisen und Eisenbindungskapazität im Normbereich.

Nach der Substitution mit Wachstumshormon stiegen Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse signifikant an (Abb. 8 u. 9). Es fanden sich nun für das Blutvolumen und seine Fraktionen im Mittel die gleichen Werte wie bei den Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs, deren Werte wie oben beschrieben als normal anzusehen sind.

Im Mittel stieg das Blutvolumen bei den mit Wachstumshormon substituierten Kindern um 11,0 ± 3,9 ml/kg, das Plasmavolumen um 7,1 ± 3,3 ml/kg und die Erythrozytenmasse um 3,9 ± 1,7 ml/kg an (Tabelle 4).

Hämatokrit, MCV und Retikulozyten zeigten während der Behandlung keine signifikante Änderung. Das Serumeisen hingegen nahm unter der Wachstumshormonsubstitution signifikant ab, entsprechend dazu fand sich eine signifikante Zunahme der Eisenbindungskapazität (Tabelle 4).

6.3. Zöliakie

Die klinischen Daten und Meßergebnisse der Patienten sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Vor der Ernährung mit gliadinfreier Kost lagen Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse bezogen auf das Istgewicht im Normbereich (Abb. 10). Da die Kinder durchwegs untergewichtig waren, war ihr Blutvolumen bezogen auf das längenentsprechende Sollgewicht deutlich vermindert. Hämatokrit, Erythrozytenzahl und mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) der Erythrozyten lagen vor der diätetischen Behandlung ebenfalls im Normbereich. Die Hämoglobinkonzentration im Blut und in den Erythrozyten (MCHC) waren mit 10,9 $\pm$ 1,0 und 28,2 $\pm$ 1,7 g/dl erniedrigt.

Während der diätetischen Behandlung nahm das absolute Plasmavolumen bei allen 4 Patienten deutlich zu - im Mittel um 19,9 $\pm$ 13,1 %. Das Blutvolumen nahm nur gering (+8,7 $\pm$ 10,3 %) zu, während die absolute Erythrozytenmasse zurückging (-13,2 $\pm$ 6,3 %). Die absolute Hämoglobinmasse änderte sich nicht wesentlich (-3,6 $\pm$ 10,7 %). Da die Kinder im Untersuchungszeitraum bereits an Gewicht zunahmen, blieb das Blutvolumen bezogen auf das Istgewicht unverändert, das Plasmavolumen nahm gering zu, die Erythrozytenmasse erheblich ab (Abb. 10). Die Hämoglobinkonzentration nahm um -11,2 $\pm$ 2,2 %, die Erythrozytenzahl um 16,2 $\pm$ 5,8 % und der Hämatokrit um 19,4 $\pm$ 5,7 % ab (Abb. 11). Dem entsprach eine geringe Abnahme des MCV (-4,3 $\pm$ 7,0 %), eine mäßige Zunahme des mittleren korpuskulären Hämoglobingehalts (MCH) (+6,6 $\pm$ 8,2 %) und ein deutlicher Anstieg der MCHC (+11,4 $\pm$ 8,1 %).

Die Erythrozyten wurden also geringfügig kleiner und

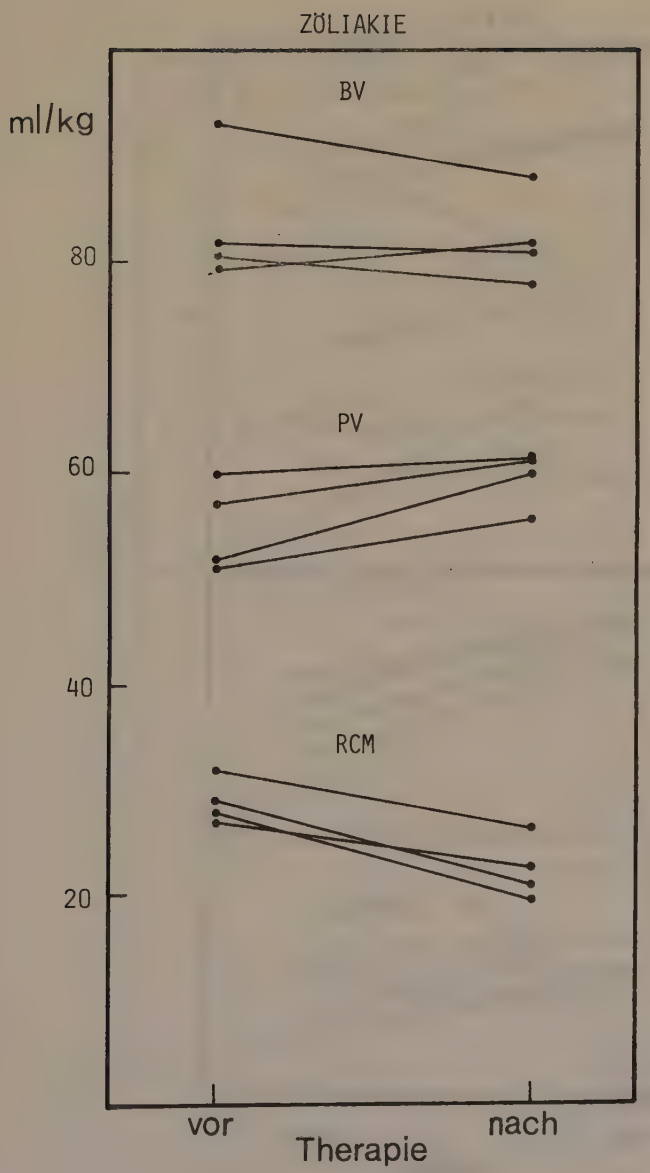


Abb. 10: Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse (bezogen auf das Istgewicht) von 4 Kindern mit Zöliakie vor und einen Monat nach Beginn der diätetischen Behandlung.

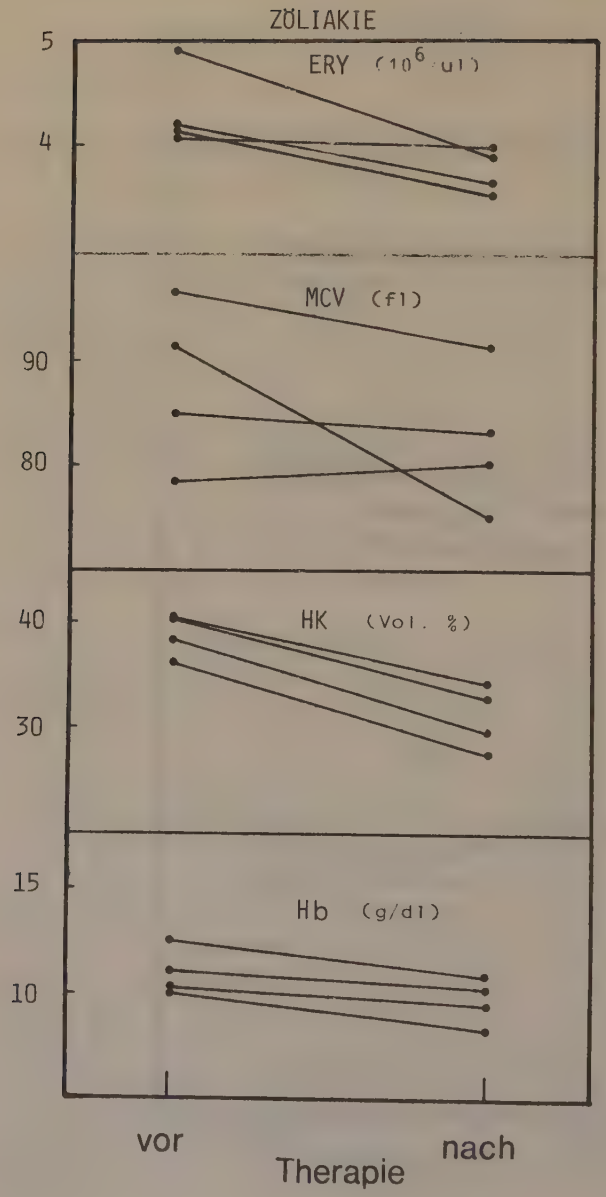


Abb. 11: Erythrozytenzahl, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration vor und einen Monat nach Beginn der gliadinfreien Ernährung.

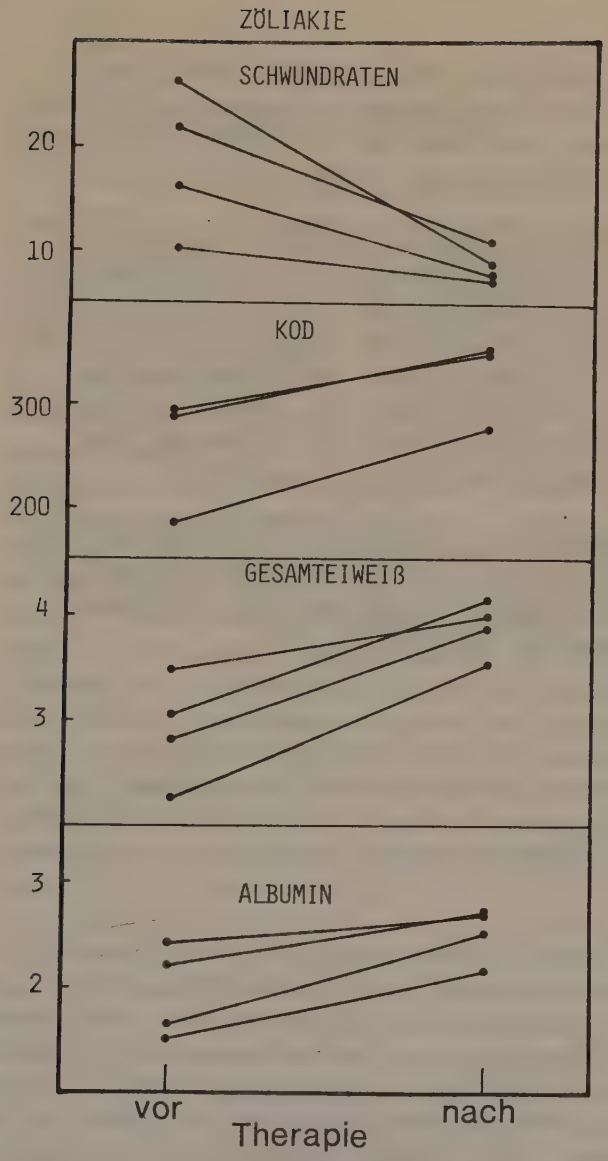


Abb. 12: Albuminschwundrate, Kolloidosmotischer Druck, totale Gesamteiweiß- und Albuminmenge pro kg Istgewicht von 4 Kindern mit Zöliakie vor und einen Monat nach Beginn der diätetischen Behandlung.

enthielten etwas mehr Hämoglobin, das stärker konzentriert war. Trotz Abnahme der totalen Erythrozytenmasse änderte sich daher die totale Hämoglobinmasse nicht. Die Retikulozyten stiegen in allen Fällen an.

Gesamteiweiß und Albuminkonzentration waren vor der Behandlung leicht erniedrigt und normalisierten sich während der Ernährung mit gliadinfreier Kost. Der berechnete kolloidosmotische Druck stieg entsprechend an. Die totale Gesamteiweiß- und Albuminmenge pro Kilogramm Istgewicht - errechnet als Produkt der Konzentration von Gesamteiweiß bzw. Albumin und dem Plasmavolumen - nahm ebenfalls deutlich zu.

Die Schwundrate des Evans Blau, die als Maß der Albuminelimination gilt, lag vor der Behandlung mit 19,0 $\pm$ 7,3 % doppelt so hoch wie unter der diätetischen Behandlung (Abb. 12).

7. DISKUSSION

7.1. Hypophysär bedingter Minderwuchs

Die Ergebnisse zeigen, daß bei den Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel das Blutvolumen etwa 15 % unter den Normalwerten lag. Plasmavolumen und Erythrozytenmasse waren um den gleichen Betrag von 15 % vermindert, so daß der Hämatokrit bei den Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel normal war. Die Wirkung von Wachstumshormonmangel ist von verschiedenen Autoren an hypophysektomierten Tieren untersucht worden. So findet sich bei hypophysektomierten Ratten eine Abnahme der Erythrozytenmasse um zirka 40 %, während das Plasmavolumen normal oder nur leicht vermindert ist. Daraus resultiert eine ausgeprägte periphere Anämie (Berlin et al. 1950, Dyke et al. 1954, Gemzell u. Sjöstrand 1954, Bond u. Leonard 1957, Crafts u. Meineke 1959, Bozzini et al. 1964, Meineke u. Crafts 1968, Rosenkranz et al. 1974). Bei Hunden und Affen verändert eine Hypophysektomie den Hämatokrit nicht, es resultiert aber eine gleichzeitige Verminderung des Plasmavolumens und der Erythrozytenmasse: bei Affen um ungefähr 30 % (Rodriguez u. Shahidi 1971, Vitale et al. 1971) und bei Hunden um ungefähr 46 % (Bozzini et al. 1964).

Nur wenige entsprechende Untersuchungen wurden bei hypophyseninsuffizienten Menschen durchgeführt: bei erwachsenen Patienten kommt es nach einer Hypophysektomie zur parallelen Abnahme von Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse um etwa 40 % (Falkheden et al. 1963), bei Kindern mit Panhypopituitarismus um ungefähr 30 % (Rodriguez u. Shahidi 1971). In einer neueren Untersuchung von 10 Kindern, die entweder an Panhypopituitarismus oder an isoliertem Wachstums-

hormonmangel litten, wurde eine Reduktion des Plasmavolumens und der Erythrozytenmasse von zirka 30 % gezeigt (Shahidi et al. 1973). Bei jedem dieser Patienten lag das Blutvolumen unter dem Bereich der Werte von Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs, die keine endokrinologischen Störungen aufwiesen. Die Autoren zogen daraus den Schluß, daß die Bestimmung des Plasmavolumens und der Erythrozytenmasse zur Differenzierung der verschiedenen Minderwuchsformen herangezogen werden könnte. Im Gegensatz zu diesen Kindern zeigten die eigenen Patienten mit isoliertem Wachstumshormonmangel eine weniger ausgeprägte Volumenreduktion. Die individuellen Werte streuten im unteren Bereich der Normalwerte (Abb. 8).

Der Vergleich der Blutvolumina auf der Basis des Körpergewichts kann irreführend sein, da Kinder mit Hypopituitarismus oft für ihre Größe übergewichtig sind (Grunt u. Enriguez 1972). Die fettfreie Körpermasse hat sich als Bezugsgröße für das Blutvolumen adipöser Kinder am zuverlässigsten erwiesen (Edwards u. Whyte 1960). Ein grobes Maß für die fettfreie Körpermasse erhält man durch die Bestimmung des der Körpergröße entsprechenden Sollgewichts (Edwards u. Whyte 1960).

Bei den untersuchten Patienten mit Wachstumshormonmangel waren Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse bezogen auf das Sollgewicht geringfügig, aber nicht signifikant höher als die auf das Istgewicht bezogenen Werte.

Die im Vergleich mit hypophyseninsuffizienten Erwachsenen und Kindern geringere Verminderung der Volumina bei den Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel könnte durch normale Thyroxin- und Cortisolproduktion erklärt werden.

Bei hypophysektomierten Tieren führt eine kombinierte Behandlung mit Thyroxin und Wachstumshormon zur Normalisierung der Erythrozytenmasse und des Blutvolumens (Crafts u. Meineke 1959, Vitale et al. 1971). Beim Menschen mit Hypophyseninsuffizienz bewirkt eine gleichzeitige Behandlung mit Thyroxin, Nebennierenrindenhormonen, Testosteron und Wachstumshormon ebenfalls eine normale Erythrozytenmasse und eine Erhöhung des Plasmavolumens um ungefähr 20 % über den Normwert (Vitale et al. 1971, Jepson u. McGarry 1972). Der Einfluß von Wachstumshormon auf das Blutvolumen bei Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel ist bislang nicht untersucht worden. Die eigenen Ergebnisse zeigen, daß sich unter einer Substitution mit Wachstumshormon Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse normalisieren.

Eine verminderte Erythrozytenmasse kann das Ergebnis einer verkürzten Erythrozytenüberlebenszeit oder einer verminderten Erythropoese sein. Untersuchungen bei hypophysektomierten Tieren zeigen eine normale Erythrozytenüberlebenzeit (Bozzini et al. 1964), eine Verminderung der Erythrozytenvorstufen im Knochenmark (Crafts u. Meineke 1959, Vitale et al. 1971), Verminderung der Erythropoetinaktivität (Bozzini et al. 1964, Vitale et al. 1971), eine herabgesetzte erythropoetische Reaktion auf Hypoxie (Bozzini et al. 1968, Halvorsen et al. 1971), verminderten Eisenumsatz und herabgesetzte Eisenaufnahme durch die roten Blutzellen (Bozzini et al. 1964, Bozzini et al. 1968) und ein normales intraerythrozytäres 2,3-Diphosphoglycerat (Rodriguez et al. 1971).

Diese Befunde und die eigenen Ergebnisse normaler Retikulozyten, Eisen und Eisenbindungskapazität zei-

gen, daß die Reduktion der Erythrozytenmasse bei Panhypopituitarismus und isoliertem Wachstumshormonmangel allein einer verminderten Erythropoese zuzuschreiben ist. Hiermit in Einklang steht, daß bei hypophysektomierten Patienten und Tieren eine Substitution von Wachstumshormon zum Anstieg der Erythropoetinaktivität (Vitale et al. 1971, Jepson u. McGarry 1972, Peschle et al. 1972, Shahidi et al. 1973), zum vermehrten Eiseneinbau in neugebildete rote Blutzellen, zum Anstieg des 2,3-Diphosphoglycerats und zu einer Erhöhung der intraerythrozytären Aktivität von Enzymen führt die in jungen Zellen in höherer Konzentration vorliegen (Vitale et al. 1971, Shahidi et al. 1973, Butenandt 1974, Rodriguez u. Shahidi 1974, Stahnke et al. 1976). Auch diese Beobachtungen zeigen zusammen mit den eigenen Ergebnissen - der Zunahme der Erythrozytenmasse -, daß bei Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel die Substitution von Wachstumshormon die Erythropoese anregt. Die Abnahme des Serumeisens und Zunahme der totalen Eisenbindungskapazität während der Wachstumshormonsubstitution dürfte ebenfalls Folge der gesteigerten Erythropoese gewesen sein.

Der Retikulozytenanstieg wird nur während der ersten 10 Wochen der Behandlung mit Wachstumshormon gefunden (Butenandt 1974). Daher fanden sich bei den 3 bis 6 Monate nach Beginn der Substitution mit Wachstumshormon untersuchten Kindern normale Retikulozytenzahlen. Wie Wachstumshormon auf die Erythropoese einwirkt, ist eine offene Frage. Die weitverbreitete Ansicht, daß Wachstumshormon die Erythropoese durch Zunahme des Sauerstoffverbrauchs beeinflußt (Crafts u. Meineke 1959, Falkheden et al. 1963, Rodriguez u. Shahidi 1971, Jepson u. McGarry 1972, Shahidi et al. 1973) dürfte für Kinder nicht

zutreffen, denn der Grundumsatz steigt nach Substitution von Wachstumshormon nur bei einigen Kindern mit Panhypopituitarismus (Prader et al. 1968, Bryson et al. 1972).

Eine direkte Wirkung von Wachstumshormon auf die Erythropoetinaktivität und/oder auf das Knochenmark erscheint wahrscheinlicher.

7.2. Zöliakie

Das Blutvolumen der Kinder mit Zöliakie war vor wie unter der Ernährung mit gliadinfreier Kost normal oder leicht erhöht, wenn es auf das Istgewicht bezogen wurde. In Relation zum Sollgewicht lag das Blutvolumen vor Behandlung im unteren Normbereich. Bei untergewichtigen Kindern fanden einige Autoren das Blutvolumen in Relation zum Istgewicht erhöht, zum Sollgewicht normal (Alleyne 1966, Zoumboulakis et al. 1974). Viart (1976, 1977) ermittelte dagegen bei Kindern mit Kwashiorkor verminderte Blutvolumina pro Kilogramm Sollgewicht.

Das der Körperlänge entsprechende Sollgewicht wird als zuverlässigste Bezugsgröße für das Blutvolumen angesehen (Edwards u. Whyte 1960).

Die Verminderung des Blutvolumens pro Kilogramm Sollgewicht ist also als relative Hypovolämie zu deuten. Hierfür spricht auch, daß das mittlere Blutvolumen bezogen auf das Sollgewicht während der gliadinfreien Ernährung zunahm.

Die relative Hypovolämie der Patienten mit Zöliakie läßt sich am einfachsten durch den Eiweißmangel

erklären. Bei den unbehandelten Kindern mit Zöliakie war insbesondere die Albuminkonzentration deutlich vermindert. Der kolloidosmotische Druck, der vor allem durch das Albumin bestimmt wird (Keys 1938), war somit erniedrigt. Dies könnte zum Verlust von intravasaler Flüssigkeit in den Extravasalraum geführt haben. Unter der Behandlung stieg die Albuminkonzentration an, das Plasmavolumen nahm entsprechend zu. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die hohe Albuminschwundrate, die sich während der Behandlung normalisierte.

Die Erythrozytenmasse der Kinder mit Zöliakie nahm unter der Behandlung ab. Da sich die Hämoglobinmasse nicht änderte, beruhte die Verminderung der Erythrozytenmasse auf Schrumpfung der Erythrozyten, die sich in der Abnahme des MCV und der Zunahme der MCHC äußerte. Über die Ursache läßt sich nur spekulieren. Möglicherweise war vor der Behandlung das Gibbs-Donnan-Gleichgewicht gestört. Hypoproteinämie führt bei unverändertem intraerythrozytärem Proteingehalt zu vermehrtem Einstrom von Kationen in die Zellen und damit zu einem vermehrten Einstrom von Wasser. Dies würde zur Zunahme des MCV führen. Nach Normalisierung der Albuminkonzentration stellt sich ein neues Gibbs-Donnan-Gleichgewicht ein mit entsprechender Verschiebung des Wassers aus den Erythrozyten in den Intravasalraum.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Anliegen dieser Arbeit war (1) die Bestimmung des Plasmavolumens nach der Evans Blau Methode zu vereinfachen, (2) das Blutvolumen und weitere hämatologische Parameter von wachstumsgestörten Kindern zu untersuchen.

a) Patienten
Untersucht wurden 82 Kinder (27 mit konstitutionellem Minderwuchs, 32 mit hypophysärem Zwergwuchs, 4 mit Zöliakie, 8 Neugeborene und 14 Kinder mit verschiedenen Erkrankungen) sowie 6 neugeborene Ferkel. Insgesamt wurden die 82 Kinder 103 mal untersucht. 18 der Kinder mit hypophysärem Zwergwuchs wurden vor, 29 drei bis sechs Monate nach Beginn der Substitution mit Wachstumshormon untersucht. Die 4 Kinder mit Zöliakie wurden vor und 4 Wochen nach Beginn der gliadinfreien Ernährung untersucht.

b) Evans Blau Methode
Das Plasmavolumen wurde nach dem Verdünnungsprinzip mit Evans Blau gemessen. In Vorversuchen wurden Absorptionsspektren von Evans Blau in Wasser und Plasma untersucht. Bei 620 nm liegt das Absorptionsmaximum von Evans Blau, bei 740 nm besitzt der Farbstoff keine Extinktion. Nach eigenen Untersuchungen von 147 ungefärbten Plasmaproben besteht zwischen den Extinktionen bei den Wellenlängen 620 und 740 nm eine enge Beziehung: $E_{620} = 1{,}4264\ E_{740} + 0{,}0298$ ($r = 0{,}993$). Bei gefärbtem Plasma läßt sich also von der Extinktion bei 740 nm auf die Leerwertextinktion bei 620 nm schließen. Durch diese Methode kann auf die Entnahme einer Blutprobe vor Injektion des Farbstoffes verzichtet werden. Die Vorteile sind (1) geringe Belästigung

des Patienten, (2) größere Genauigkeit, da der Plasmaleerwert auch beim gleichen Probanden erheblich und rasch variiert.

c) Vergleich der Evans Blau- und der 125-J-Humanalbumin-Methode

Bei den 8 Neugeborenen, den 14 Kindern mit verschiedenen Erkrankungen sowie den 6 Ferkeln wurden vergleichende Untersuchungen des Plasmavolumens und der Albuminschwundrate durchgeführt.

Mit Evans Blau wurden meist etwas höhere Plasmavolumina gemessen als mit 125-J-Humanalbumin: neugeborene Kinder +4,0 ± 3,6 %; Kinder: +1,6 ± 3,7 %; neugeborene Ferkel: +4,0 ± 2,5 %. Die Albuminschwundraten lagen ebenfalls in der Mehrzahl der Untersuchungen höher, wenn sie mit Evans Blau gemessen wurden: Neugeborene Kinder: +2,3 ± 5,6 %/h; Kinder: +2,3 ± 4,2 %/h; Neugeborene Ferkel: +8,7 ± 3,8 %/h.

d) Weitere Methoden

Folgende Parameter wurden untersucht: Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl (Coulter Counter^{R}), Hämatokrit (Mikrozentrifuge), Retikulozyten (Brilliantkresylblau), Serumeisen und Eisenbindungskapazität (Bathophenanthrolindisulfonat), Gesamteiweiß (Biuret), endokrinologische Untersuchungen (Radioimmunassays), somatische Größen (Somatogramme nach Kunze).

Blutvolumen und Erythrozytenmasse wurden aus Plasmavolumen und Hämatokrit errechnet.

e) Ergebnisse der minderwüchsigen Kinder

Die Kinder mit konstitutionellem Minderwuchs wiesen ein Blutvolumen von 77,1 ± 8,0, ein Plasmavolumen

von 50,9 ± 5,3 und eine Erythrozytenmasse von 26,2 ml/kg auf. Diese Werte sind im Vergleich mit Literaturangaben normal. Die Ergebnisse der Kinder mit hypophysärem Minderwuchs lagen im Mittel um 15 % niedriger, wenn sie nicht mit Wachstumshormon behandelt wurden. Drei bis sechs Monate nach Beginn der Substitution mit Wachstumshormon waren das Blutvolumen und seine Fraktionen um etwa 15 % angestiegen; d.h. sie normalisierten sich.

Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) und Retikulozyten der drei Gruppen unterschieden sich nicht.

Serumeisen und Eisenbindungskapazität der Kinder mit hypophysärem Minderwuchs lagen vor der Behandlung im Normbereich; während der Behandlung nahm das Serumeisen ab, die Eisenbindungskapazität zu.

f) Ergebnisse der Kinder mit Zöliakie
Vor Ernährung mit gliadinfreier Kost lagen Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse bezogen auf das Istgewicht im Normbereich. Bezogen auf das Sollgewicht waren die Werte erniedrigt. Während der diätetischen Behandlung blieb das Blutvolumen im Mittel unverändert. Das Plasmavolumen nahm um 4,3 ± 2,6 ml/kg zu, die Erythrozytenmasse um 6,3 ± 2,6 ml/kg ab. Entsprechend sank der Hämatokrit von 38,6 ± 1,3 auf 30,9 ± 3,1 Vol % ab.

Die Verminderung der Erythrozytenmasse war im wesentlichen auf die Abnahme des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) zurückzuführen. Der mittlere Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH) und die totale Hämoglobinmasse änderten sich nicht wesentlich.

9. TABELLEN

9.1. Abkürzungen

Alb	Albumin
BV	Blutvolumen
EB	Evans Blau
EBK	Eisenbindungskapazität
EM	Erythrozytenmasse
Ery	Erythrozyten
Fe	Eisen
G	Geschlecht
Ges.Eiw.	Gesamteiweiß
Hb	Hämoglobin
Hb.M	absolute Hämoglobinmasse
Hkt	Hämatokrit
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
KOD	Kolloidosmotischer Druck
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten
MCV	mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
P	Signifikanz (Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese)
PV	Plasmavolumen
Reti	Retikulozyten
S	Reststreuung um die Regressionsgleichung
SG	Sollgewicht
SR	Schwundrate
WH	Wachstumshormon
$\bar{x}$	Mittelwert

Tabelle 1: Vergleichende Untersuchungen des Plasmavolumens und des Albuminschwundes mit Evans Blau und 125-J-Humanalbumin

Nr.	G	Alter+	KG (kg)	Hkt	PV(ml/kg) EB	PV(ml/kg) 125-J	Schwundrate (%/h) EB	Schwundrate (%/h) 125-J	
NEUGEBORENE									
1	w	32	1,07	40,2	53,4	51,8	13,6	17,3	Frühgeburt
2	w	10	1,37	44,1	46,1	47,9	23,7	19,5	Frühgeburt
3	w	50	1,45	54,6	48,8	47,7	13,3	15,9	Frühgeburt
4	w	12	1,57	51,7	40,5	39,2	35,1	36,1	Frühgeburt
5	w	48	1,65	49,1	48,8	46,8	33,3	26,2	Frühgeburt
6	w	55	2,47	37,4	49,0	45,6	30,9	29,0	Rh-Erythroblastose
7	m	94	2,78	31,7	43,6	40,5	22,3	24,9	Hypoplast.Linksherz
8.1	m	14	2,75	38,9	54,8	53,7	24,3	21,1	Sepsis
8.2		33	2,85	52,6	40,6	37,3	29,1	15,6	nach Austausch-transfusion
KINDER									
9	m	1	9,50	36,1	52,6	54,4	10,3	9,7	Zöliakie
10	w	8	14,00	37,8	57,7	56,4	16,2	20,7	Zöliakie
11	w	12	23,00	38,7	60,4	58,0	22,7	17,2	Zöliakie
12	m	15	80,30	35,9	43,7	43,3	18,7	14,0	L-Moon-Biedl-Syndr.
13	m	1	12,20	29,3	58,5	61,0	11,7	14,8	Leukämie
14	m	3	13,10	32,3	36,0	34,8	9,2	2,2	Sichelzellanämie
15	m	6	8,00	30,6	43,4	41,2	15,3	16,2	Sepsis
16	w	6	16,00	29,2	60,1	54,9	7,9	8,3	Sepsis
17	m	6	12,20	29,4	98,0	102,6	17,2	13,7	Sepsis
18	w	2	11,50	30,9	50,5	50,4	18,5	10,7	Hirnödem
19	m	4	14,40	25,8	39,0	37,6	9,0	7,2	Hirnödem
20.1	m	14	31,80	42,1	42,2	42,7	13,1	7,6	Hirnblutung
20.2		14	33,50	35,3	51,3	51,3	16,3	20,9	Anurie
21.1	m	3	14,20	39,2	46,8	45,5	32,1	23,3	Verbrennung
21.2		3	15,00	36,3	50,6	49,1	16,9	16,3	
22	w	4	17,00	39,2	37,3	36,4	24,1	23,7	Verbrennung

+) Alter: Bei Neugeborenen in Stunden, bei den Kindern in Jahren.

Tabelle 2: Gleichzeitige Elimination von Evans Blau (EB) und 125-J-Humanalbumin bei 6 neugeborenen Ferkeln

Nr.	Mischungszeit (min) EB	125-J	PV_{EB} PV_o (ml)	PV_5	Diff (%)	PV_{125-J} PV_o (ml)	PV_5	Diff (%)	Schwundrate EB (%)	125-J	Diff (%)
1	7	7	141,4	148,2	+4,8	138,2	140,8	+1,9	26,7	18,2	+8,5
2	5	5	140,3	158,5	+13,1	135,6	146,3	+7,9	39,2	29,5	+10,3
3	5	5	109,5	111,7	+2,0	103,1	104,3	+1,2	48,5	32,9	+15,6
4	5	5	104,9	111,8	+6,6	101,2	106,6	+5,2	50,6	44,5	+6,1
5	5	5	123,8	117,8	-4,8	115,2	118,6	+3,0	39,1	33,6	+5,5
6	7	7	97,9	100,5	+2,7	97,3	102,5	+5,3	53,0	47,3	+6,3
$\bar{x}$			119,6	116,2	+5,6	115,1	110,3	+4,1	42,8	34,3	+8,7
s			±18,5	±26,7	±3,9	±17,9	±24,5	±2,5	±9,8	±10,5	±3,8

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der hämatologischen Werte von Kindern mit hypophysärem Minderwuchs vor und während der Behandlung sowie von Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs

	Hypophysärer Minderwuchs		Konstitutioneller Minderwuchs
	vor Behandlung	während Behandlung	
	(n = 18)	(n = 29)	(n = 27)
BV(ml/kg$_i$)	65,2±9,2	74,5±8,7	77,1+8,0
PV(ml/kg$_i$)	43,1±6,5	49,5±6,5	50,9±5,3
EM(ml/kg$_i$)	22,1±3,2	25,0±3,2	26,2±4,1
BV(ml/kg$_s$)	67,1±8,7	79,0±11,0	77,7±11,1
PV(ml/kg$_s$)	44,3±5,7	52,4±7,6	51,3±6,6
EM(ml/kg$_s$)	22,8±3,7	26,6±4,5	26,4±4,3
Hkt	38,1±2,9	37,7±2,7	38,0±3,1
Reti(%)	1,13±0,56	1,18±0,71	1,01±0,58
Fe(µg/dl)	82,3±25,3	63,4±21,7	78,9±28,3
EBK(µg/dl)	333±38	382±47	354±55

$P < 0{,}005$ (t-Test), verglichen mit den Werten bei konstitutionellem Minderwuchs

$P < 0{,}05$ (t-Test), verglichen mit den Werten bei konstitutionellem Minderwuchs

Tabelle 4: Wirkung der Wachstumshormonsubstitution auf die hämatologischen Werte von 15 Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel.

	mittlere Differenzen ± Standardabweichung	p
BV (ml/kg)	+ 11,0 ± 3,9	< 0,0005
PV (ml/kg)	+ 7,1 ± 3,3	< 0,0005
EM (ml/kg)	+ 3,9 ± 2,0	< 0,0005
HKT	+ 0,5 ± 2,0	n.s.
MCV (fl)	- 1,9 ± 4,2	n.s.
Reti (%)	+ 0,07 ± 0,43	n.s.
Fe (µg/dl)	- 27,4 ± 10,1	< 0,0005
EBK (µg/dl)	+ 48,0 ± 38,0	< 0,005

Tabelle 5: Einzeldaten: Hypophysärer Minderwuchs vor Behandlung

Nr.		G	Alter (J)	KL (cm)	KG (kg)	SG (kg)	Hkt (Vol%)	MCV (fl)	Fe (µg/dl)	EBK (µg/dl)
1	D.M.	w	5	82,1	13,0	11,3	34,5	92,3	122	300
2	M.A.	w	6	74,0	7,0	9,6	39,0	85,5	95	378
3	M.A.	w	6	75,7	7,2	9,9	38,0	84,4	70	314
4	S.M.	m	7	100,5	13,6	15,5	35,5	70,0	65	330
5	B.R.	m	8	105,5	17,0	17,1	36,5	81,0	83	320
6	I.E.	w	9	101,5	14,2	15,9	39,0	83,5	61	270
7	A.U.	m	10	114,6	18,0	20,0	39,5	87,0	65	315
8	F.G.	m	11	123,8	32,2	23,8	42,0	84,1	120	390
9	U.O.	m	14	134,9	30,0	29,6	37,0	87,9	95	310
10	B.S.	m	18	120,0	21,0	22,3	37,5	93,1	80	360
11	Y.A.	m	7	101,0	17,5	15,7	37,4	82,0	95	300
12	M.M.	m	12	136,1	31,2	30,0	38,9	92,6	85	320
13	B.E.	m	17	133,0	31,0	28,5	34,7	89,4	115	350
14	E.G.	m	12	119,5	28,6	22,1	42,5	87,5	88	310
15	S.S.	m	15	146,0	52,2	36,8	38,5	80,6	70	360
16	S.G.	m	14	135,9	36,5	30,0	43,9	81,0	70	415
17	G.M.	w	5	92,6	14,8	13,5	39,0	80,3	90	310
18	H.M.	m	8	109,0	18,4	18,1	32,2	80,5	15	350

PV (ml)	BV (ml)	EM (ml)	PV (ml/kg_i)	BV (ml/kg_i)	EM (ml/kg_i)	PV (ml/kg_s)	BV (ml/kg_s)	EM (ml/kg_s)
465	672	207	35,8	51,7	15,9	41,2	59,5	18,3
349	533	184	49,8	76,2	26,4	36,4	55,5	19,1
347	525	178	48,2	72,9	24,7	35,1	53,0	17,9
691	1009	318	50,8	74,2	23,4	44,4	64,9	20,5
899	1331	432	52,9	78,3	25,5	52,6	77,8	25,2
628	961	333	44,2	67,7	23,5	39,6	60,6	21,0
866	1334	468	48,1	74,1	26,0	43,3	66,7	23,4
1088	1739	651	33,8	54,1	20,2	45,7	73,1	27,4
1164	1731	567	38,8	57,7	18,9	39,3	58,5	19,2
905	1359	454	43,1	64,7	21,6	40,6	60,9	20,3
763	1143	380	43,6	65,3	21,8	48,6	72,8	24,2
1484	2383	899	40,6	65,3	24,6	49,5	79,4	29,9
1497	2340	843	48,3	75,5	27,2	49,9	78,0	28,1
881	1419	538	30,8	49,6	18,8	39,9	64,2	24,3
1910	2908	998	36,6	55,7	19,5	51,9	79,0	27,0
1510	2185	675	48,7	70,5	21,8	53,0	76,7	23,7
539	836	297	36,4	56,5	20,1	39,9	61,9	22,0
841	1179	338	45,7	64,1	18,4	46,5	65,1	18,6

Tabelle 6: Einzeldaten: Hypophysärer Minderwuchs während Behandlung

Nr.		G	Alter (J)	KL (cm)	KG (kg)	SG (kg)	Hkt (Vol%)	MCV (fl)	Reti (%)	Fe (µg/dl)	EBK (µg/dl)
1				84,5	13,1	11,8	34,5	87,1	1,3	93	375
2				75,8	6,9	10,8	39,5	91,0	1,0	80	435
3				77,0	7,5	10,2	37,5	88,0	0,4	25	375
4				103,0	13,5	16,3	36,5	72,0	2,8	40	410
5				108,2	17,0	17,9	39,0	76,0	1,7	66	415
6				104,7	14,8	16,6	37,0	79,4	0,9	37	339
7				123,4	20,1	23,7	42,0	81,0	0,5	36	398
8				126,0	34,0	25,0	41,5	81,0	2,4	82	357
9				140,0	37,5	32,4	38,0	82,3	1,0	76	360
10				121,0	21,3	22,7	37,5	86,4	0,8	60	380
11				102,5	17,5	16,5	35,1	95,0	0,6	81	306
12				143,1	35,0	35,0	37,9	87,0	0,5	142	372
13				139,1	32,7	31,8	34,5	84,0	1,0	84	325
14				122,3	33,0	23,5	42,7	87,5	0,5	45	330
15				146,9	55,0	37,5	44,3	91,0	2,9	52	455
19	W.H.	m	6	110,2	18,5	18,5	39,2	91,0	1,1	65	375
20	D.S.	m	19	153,5	42,0	42,4	35,4	79,5	0,7	29	390
21	N.M.	m	18	140,6	41,0	32,4	41,6	82,0	0,7	72	396
22	K.J.	m	16	148,2	43,5	38,2	37,5	77,4	1,8	148	396
23	E.F.	m	9	123,0	28,0	23,5	37,3	82,0	0,7	80	360
24	S.X.	m	8	115,7	26,3	20,5	34,5	77,5	2,4	63	300
25	O.F.	m	12	124,4	37,7	24,2	38,9	80,1	2,2	60	460
26	E.G.	m	13	129,0	29,0	26,4	37,1	86,5	0,8	50	480
27	M.E.	m	17	150,0	38,5	39,4	38,6	80,0	1,0	93	396
28	K.H.	w	11	120,7	30,8	22,3	42,9	77,5	0,7	60	450
29	S.G.	w	10	122,7	22,5	23,1	38,5	82,0	1,2	148	435
30	G.S.	w	5	99,5	13,4	15,0	36,2	85,3	0,4	62	300
31	E.D.	m	9	118,0	21,0	21,5	37,1	86,0	0,8	51	360
32	G.M.	m	10	122,5	21,5	23,3	34,8	78,0	1,5	63	330

PV (ml)	BV (ml)	EM (ml)	PV (ml/kg_i)	BV (ml/kg_i)	EM (ml/kg_i)	PV (ml/kg_s)	BV (ml/kg_s)	EM (ml/kg_s)
532	766	233	40,6	58,5	17,9	45,1	64,9	19,8
377	582	205	54,7	84,3	29,6	37,7	58,2	20,5
387	581	194	53,8	80,7	27,0	37,9	57,0	19,1
791	1172	381	58,6	86,9	28,2	48,5	71,9	22,4
949	1454	505	55,8	86,5	29,7	53,0	81,2	28,2
881	1313	432	59,5	88,7	29,2	53,1	79,1	26,0
1065	1700	635	53,0	84,6	31,6	44,9	71,7	26,8
1459	2312	853	42,9	68,0	25,1	58,4	92,5	34,1
1660	2498	840	44,2	66,6	22,4	51,2	77,1	25,9
1020	1531	491	47,9	71,9	24,0	44,9	67,4	22,5
935	1362	427	53,4	77,8	24,4	57,9	84,3	26,4
1978	2982	1004	56,5	85,2	28,7	56,5	85,2	28,7
1965	2835	970	60,1	86,7	26,6	61,8	89,2	27,4
1251	2020	761	37,9	61,2	23,3	52,9	85,4	32,5
2233	3691	1458	40,6	67,1	26,5	59,7	98,7	39,0
906	1393	338	49,0	75,3	26,3	49,0	75,3	26,3
2449	3489	1040	58,3	83,1	24,8	58,3	83,1	24,8
1880	2379	915	44,5	66,8	22,8	55,9	83,9	28,0
2018	3154	1136	46,4	72,5	26,1	52,9	82,8	29,9
1227	1879	652	43,8	67,1	23,3	52,2	80,0	27,8
1229	1781	526	47,7	67,7	20,0	61,5	87,3	25,8
1701	2408	755	42,8	67,8	18,8	70,6	99,9	29,3
1583	2242	659	54,6	77,3	22,7	60,0	84,9	24,9
1632	2518	886	42,4	65,4	23,0	41,4	63,9	22,5
1293	2048	755	42,8	67,8	25,1	58,2	92,2	34,0
1129	1802	673	44,3	70,7	26,4	49,1	78,4	29,3
654	1164	477	54,6	72,9	24,1	43,9	65,6	21,6
1147	1630	479	54,3	77,3	22,7	53,3	75,5	22,2
1155	1722	567	53,7	80,1	26,4	49,6	73,9	24,3

Tabelle 7: Einzeldaten: Konstitutionell bedingter Minderwuchs

Nr.		G	Alter (J)	KL (cm)	KG (kg)	SG (kg)	Hkt (Vol%)	MCV (fl)	Reti (%)	Fe (µg/dl)	EBK (µg/dl)	WH
1	H.S.	m	5	100,7	14,5	15,5	35	79	0,4	82	342	2,1
2	B.F.	m	12	132,5	30,0	27,7	38	77	1,7	70	300	8,8
3	D.H.	m	10	124,8	22,0	24,0	39	74	0,2	90	420	2,4
4	D.A.	m	12	128,6	24,0	26,2	31	72	0,9	120	465	3,0
5	H.C.	m	13	145,5	41,0	36,4	39	80	1,4	96	390	5,1
6	K.L.	m	15	151,8	38,5	40,6	44	84	0,5	90	320	14,1
7	T.G.	m	10	117,0	22,5	21,0	37	86	0,3	78	342	5,1
8	R.H.	m	12	135,5	30,5	29,6	40	78	1,9	65	320	5,1
9	Z.G.	m	4	91,0	12,0	13,4	35	76	1,2	70	360	1,6
10	E.M.	m	8	114,8	19,8	20,2	37	72	0,3	43	279	2,4
11	S.G.	m	12	128,0	23,5	25,9	40	80	1,2	70	340	5,4
12	Ü.C.	m	4	84,5	11,8	12,6	36	78	0,9	64	380	6,5
13	W.K.	m	11	121,5	22,5	22,5	38	84	1,0	79	300	15,6
14	R.K.	m	5	106,2	16,0	17,2	36	78	0,9	50	360	11,1
15	D.H.	w	8	115,7	26,3	20,5	34	76	0,8	80	370	6,9
16	M.N.	w	10	147,0	40,8	37,0	27	89	1,0	75	340	11,4
17	G.A.	w	5	91,5	13,0	13,1	35	80	1,6	73	339	3,0
18	C.C.	w	7	101,0	14,3	15,6	33	78	0,6	104	300	13,6
19	B.E.	w	11	136,4	25,6	29,4	39	83	2,4	43	380	4,9
20	G.T.	w	8	122,0	19,4	22,5	32	74	0,5	32	330	27,9
21	H.H.	w	8	108,0	18,1	18,4	40	76	1,5	125	295	8,7
22	A.B.	w	8	112,5	24,0	19,2	30	78	1,0	35	390	7,6
23	K.T.	w	11	133,0	26,7	27,4	45	82	0,9	140	294	8,2
24	S.E.	w	11	126,8	26,0	24,6	40	84	0,8	95	297	3,0
25	F.D.	w	11	128,0	23,5	25,6	42	82	1,7	120	250	6,9
26	D.C.	3	1	65,0	6,3	7,0	36	74	0,4	44	510	4,8
27	K.K.	w	11	119,2	19,6	21,5	40	80	1,2	90	360	6,9

PV (ml)	BV (ml)	EM (ml)	PV (ml/kg_i)	BV (ml/kg_i)	EM (ml/kg_i)	PV (ml/kg_s)	BV (ml/kg_s)	EM (ml/kg_s)
806	1171	365	55,6	80,8	25,2	52,0	75,6	23,6
1662	2517	855	55,4	89,9	28,5	60,0	90,0	30,9
1034	1595	561	47,0	72,5	25,5	42,4	65,4	23,0
1214	1918	703	50,6	79,9	29,4	46,4	73,2	27,2
1911	2997	1087	46,6	73,1	26,5	52,5	82,3	29,8
1598	2664	1066	41,5	69,2	27,7	38,8	64,6	25,8
1298	1975	677	60,4	91,9	31,5	61,9	94,1	32,2
1303	2058	699	44,6	67,5	22,9	44,5	96,1	24,6
482	720	238	40,2	57,9	17,7	17,7	35,9	16,0
903	1346	444	45,6	68,0	23,6	45,1	67,3	22,2
1323	2085	761	56,3	88,7	32,4	51,1	80,4	31,3
675	1027	352	57,2	87,1	29,9	56,7	84,9	28,2
1185	172I	626	53,1	80,9	27,8	52,6	80,7	28,1
758	1110	352	47,4	69,4	22,0	44,1	64,6	20,5
1255	1781	526	47,7	67,7	20,0	61,5	87,3	25,8
1963	3146	1183	48,1	77,1	29,0	53,6	86,0	32,4
623	910	287	47,9	70,0	22,1	47,6	69,4	21,8
855	1207	352	59,8	84,4	24,6	54,8	77,4	22,6
1237	1915	378	48,3	74,8	26,5	43,5	67,3	23,8
1017	1467	450	52,4	74,7	23,3	44,6	68,4	23,8
878	1370	492	48,5	75,7	27,2	49,6	77,4	27,8
1127	1792	667	46,9	74,7	27,8	58,6	79,9	21,3
979	1970	991	36,7	73,8	37,1	50,1	91,8	41,7
1292	2007	715	49,7	77,2	28,5	51,7	80,3	28,6
1107	1778	672	47,1	75,7	28,6	43,2	69,5	26,3
325	481	155	51,9	76,7	24,8	46,8	68,9	22,1
899	1417	517	45,9	72,3	26,4	41,8	65,9	24,1

Tabelle 8: Einzeldaten: Zöliakie

Nr.		G	Alter (J/M)	KL (cm)	KG (kg)	SG (kg)	Hb (g/dl)	Hkt (Vol%)	Ery (10^6/µl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Reti (%)	Fe (µg/dl)	EBK (µg/dl)
a. Vor gliadinfreier Kost															
1	W.M.	w	1/1	71	5,5	8,5	11,1	39,6	4,12	96,1	26,9	28,0	2,3	43	324
2	K.M.	w	7/7	105	14,0	16,8	9,8	36,8	4,20	87,6	23,3	26,6		10	265
3	A.A.	w	11/11	124	23,0	23,6	12,1	39,5	4,70	84,0	25,7	30,6	1,9	28	360
4	G.M.	m	1/6	80	9,5	11,2	10,6	38,6	5,24	73,7	20,2	27,5	1,1	10	150
$\bar{x}$							10,9	38,6	4,56	85,4	24,0	28,2	1,77	22,8	274,8
s							0,96	1,3	0,52	9,3	3,0	1,7	0,61	15,9	91,9
b. Nach gliadinfreier Kost															
1			1/2		6,4	8,5	10,2	32,7	3,58	91,3	28,5	31,2	4,5	20	492
2			7/8		17,4	17,4	8,6	27,3	3,62	75,4	23,8	31,5	1,7	23	590
3			12,0		23,0	23,6	10,5	34,3	4,09	83,9	25,7	30,6	2,9	12	480
4			1/7		9,8	11,2	9,4	29,6	3,94	75,1	23,9	31,8	8,1	33	387
$\bar{x}$							9,7	31,0	3,81	81,4	25,5	31,3	4,3	27	472,2
s							0,85	3,1	0,25	7,7	2,2	0,51	27,8	17,9	60,7

Tabelle 8: Einzeldaten: Zöliakie

Nr.	PV (ml)	BV (ml)	EM (ml)	Hb-M (g)	PV (ml/kg_i)	BV (ml/kg_i)	EM (ml/kg_i)	Hb-M (g/kg_i)	PV (ml/kg_s)	BV (ml/kg_s)	EM (ml/kg_s)	Hb-M (g/kg_s)	SR (%/h)
a. Vor gliadinfreier Kost													
1	283	437	154	43,2	51,5	79,6	28,1	7,9	33,3	51,4	18,1	5,1	26,8
2	808	1201	393	104,8	57,7	85,8	28,1	7,5	48,1	71,6	23,4	6,3	16,2
3	1389	2142	753	230,7	60,4	93,2	32,8	10,3	58,9	90,8	31,9	10,0	22,7
4	500	761	261	72,4	52,7	80,2	27,6	7,7	44,7	68,1	23,4	6,4	10,3
$\bar{x}$	745	1135	390	112,8	55,6	84,7	29,2	8,4	46,2	70,5	24,2	7,0	19,0
s	480	741	261	82,5	4,19	6,32	2,44	1,3	10,5	16,2	5,7	2,1	7,25
b. Nach gliadinfreier Kost													
1	358	506	147	46,0	55,9	78,8	22,9	7,2	42,2	59,6	17,3	5,9	8,8
2	1070	1414	344	108,2	61,5	81,3	19,8	6,3	61,5	81,3	19,8	6,3	7,4
3	1420	2045	625	191,1	61,8	88,9	27,2	8,3	60,2	86,7	26,5	8,2	11,6
4	592	804	212	67,3	60,5	82,1	21,6	6,9	52,9	71,8	18,9	6,0	7,9
$\bar{x}$	860	1192	332	103,2	59,9	82,8	22,9	7,2	54,2	74,9	20,6	6,6	8,9
s	477	683	212	64,1	2,7	4,3	3,2	0,8	8,9	11,9	4,1	1,1	1,9

Tabelle 8: Einzeldaten: Zöliakie

Nr.	Ges.Eiw. (g/dl)	Ges.Eiw. (g)	Ges.Eiw. (g/kg_i)	Ges.Eiw. (g/kg_s)	Alb (g/dl)	Alb (g)	Alb (g/kg_i)	Alb (g/kg_s)	KOD (mm H_2O)
a. Vor gliadinfreier Kost									
1	5,6	15,8	2,88	1,86	3,20	9,05	1,65	1,06	26,8
2	6,3	50,9	3,60	3,00	3,75	30,30	2,20	1,80	28,8
3	6,0	83,4	3,60	3,50	4,00	55,60	2,40	2,40	29,1
4	4,4	22,0	2,30	2,00	2,86	14,30	1,50	1,90	18,7
$\bar{x}$	5,8		3,10	2,59	3,45		1,93	1,79	25,9
s	0,83		0,63	0,79	0,51		0,43	0,55	
b. Nach gliadinfreier Kost									
1	7,0	25,1	3,90	3,00	4,55	16,30	2,50	1,90	36,9
2	6,9	73,8	4,20	4,20	4,35	46,50	2,70	2,80	35,4
3	6,7	95,2	4,10	4,00	4,36	61,90	2,69	2,60	35,3
4	6,0	35,6	3,60	3,20	3,62	21,40	2,20	1,90	27,7
$\bar{x}$	6,65		3,95	3,60	4,22		2,50	2,20	33,9
s	0,45		0,26	0,59	0,41		0,23	0,52	4,15

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEYNE, G. A. O.:
Plasma and blood-volumes in severly malnourished jamaican children.
Arch.Dis.Child. 41:313 (1966)

2. BERLIN, N. I., van DYKE, D. C., SIRI, W. E., and WILLIAMS, C. P.:
The effect of hypophysectomy on the total circulating red cell volume of the rat.
Endocrinology 47 :429 (1950)

3. BETKE, K., E. KLEIHAUER, H. PETER, G. POSER, I. SCHICHT:
Rote Blutwerte bei gesunden Kindern aus Familien und Heimen.
Dtsch.med.Wochenschr. 25:1197 (1964)

4. BOND, C. F., and LEONARD, S. L.:
Factors affecting blood volumes in hypophysectomized female rats.
Am.J.Physiol. 191:296 (1957)

5. BOZZINI, C. E., BARRIO RENDO, M. E., and TOMIO, J. M.:
Decreased erythropoietic response of hypophysectomized rats to lowered barometric pressures.
Acta Physiol.Latinoam. 18:114 (1968)

6. BOZZINI, C. E., HOUSSAY, A. B., VARELA, J., BARRIO RENDO, M. E., ALVAREZ UGARTE, C. A., and WAGNER, A.:
The effect of hypophysectomy on erythropoiesis in the dog.
Acta Physiol.Lationam. 14:12 (1964)

7. BOZZINI, D. E., KOFOED, J. A., NIOTTI, H. F., ALIPPI, R. M., and BARRIONEUVO, J. A.:
Relationship of red cell mass and energy metabolism to lean body mass in hypophysectomized rats.
J.Appl.Physiol. 29:10 (1970)

8. BOZZINI, C. E., KREMENCHUZKY, S., HOUSSAY, A. B., VARELA, J. E., BARRIO RENDO, M. E.:
Erythropoiesis-stimulating activity in the plasma of normal, thyroidectomized and hypophysectomized dogs.
Acta Physiol.Latinoam. 14:146 (1964)

9. BRATTEBY, L. E.:
Studies on erythro-kinetics in infancy. VIII. Mixing, disappearance rates and distribution volume of labelled erythrocytes and plasma proteins in early infancy.
Acta Soc.Med.Upsal. 72:249 (1967)

10. BRYSON, M. F., FORBES, G. B., AMIRHYKIMI, G. H., and REINA, J. C.:
Metabolic response to growth hormone administration with particular reference to the occurrence of hypocalciuria.
Pediatr.Res. 6:743 (1972)

11. BUTENANDT, O.:
Änderung von Erythrozytenenzymen unter der Therapie mit humanem Wachstumshormon.
Nova Acta Leopold. 40:261 (1974)

12. CHAPLIN, H., MOLLISON, P. L., and VETTER, M.:
The body/venous hematocrit ratio, its constancy over a wide hematocrit range.
J.Clin.Invest. 32:1309 (1953)

13. CRAFTS, R. C., and MEINEKE, H. A.:
The anemia of hypophysectomized animals.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 19:399 (1959)

14. DAGHER, F. J., LYONS, J. H., FINLAYSON, D. C., STRUMIA, J., and MOORE, F. D.:
Blood volume measurement.
Adv.Surg. 1:69 (1965)

15. DAWES, R. L. F., and PARK, C.:
A method for the determination of haemoglobin as cyanmethaemoglobin for use in conjunction with the Coulter Counter.
J.Med.Lab.Techn. 27:58 (1970)

16. DYKE, D. C. van, CONTOPOULOS, A. N., WILLIAMS, B. S., SIMPSON, M. E., LAWRENCE, J. H., and EVANS, H. M.:
Hormonal factors influencing erythropoiesis.
Acta Haematol. 11:203 (1954)

17. EDWARDS, K. D. G., and WHYTE, H. M.:
The relation of blood volume to body composition.
Clin.Sci. 19:399 (1960)

18. FALKHEDEN, T., SJÖGREN, B., and WESTLING, H.:
Studies on the blood volume following hypophysectomy in man.
Acta Endocrinol. 42:552 (1963)

19. FISHER, J. W., ROTH, B. L., COUCH, C., and NIGHTINGALE, W. O.:
Influence of cobaldt, sheep erythropoietin and several hormones on erythropoiesis in bone marrow of isolated perfused hind limbs of dogs.
Blood 23:87 (1964)

20. GAEBLER, O. H.:
The relationship of extinction to wave-length in turbid sera and other suspensions.
J.Biol.Chem. 149:251 (1943)

21. GAEBLER, O. H.:
Determination of bromsulfalein in normal hemolysed, turbid or icteric serums.
Am.J.Clin.Pathol. 15:452 (1945)

22. GEMZELL, C. A., and SJÖSTRAND, T.:
Effect of hypophysectomy, ACTH and growth hormone on total amount of haemoglobin and blood volume in male rats.
Acta Endocrinol. 16:6 (1954)

23. DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen. 7. Aufl.
Geigy, Basel (1969)

24. GIGER, M., BAUMGARTNER, H. R., and ZBINDEN, G.:
Toxicological effects of Evans Blue and Congo Red on blood platelets.
Agents Actions 4/3: 173 (1974)

25. GREGERSEN, M. J., and RAWSON, R. A.:
Blood volume.
Physiol.Rev. 39:307 (1959)

26. GRUNT, J. H., and ENRIQUEZ, A. R.:
Acute and long-term responsiveness to growth hormone in children with short stature.
Pediatr.Res. 6:664 (1972)

27. HALVORSEN, S.:
Effects of growth hormone on erythropoiesis in the intact rabbit and the polycythemic mouse.
Acta Physiol.Scand. 66:203 (1966)

28. HALVORSEN, S., WHITE, R. P., ROH, B. L., and FISHER, J. W.:
Hypothalamic influences on erythropoiesis: Effects of hypothalamic stimulation on plasma erythropoietic activity and renal blood flow in intact and hypophysectomized rabbits.
In: Regulation of Erythropoiesis: First International Conference on Hematopoiesis, October 1971, Capri, Italy, p. 247

29. HEGGLIN, R., W. RUTISHAUSER, G. KAUFMANN, E. LÜTHY und H. SCHEU:
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode.
(Thieme, Stuttgart 1962)

30. HEINZE, H. G.:
Einführung in die Nuklearmedizin.
(Münchner Radiologieskriptum 1974)

31. JEPSON, J. H., and McGARRY, E. E.:
Hemopoiesis in pituitary dwarfs treated with human growth hormone and testosterone.
Blood 39:238 (1972)

32. KARLBERG, P., and LIND, J.:
Studies of the total amount of hemoglobin and the blood volume in children.
Acta Paediatr.Scand. 44:17 (1955)

33. KEYS, A. J.:
Phys.Chem. 42:11 (1938)
Zit. in documenta Geigy (1969)

34. KUNZE, D. und MURKEN, J. D.:
Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit neuen Somatogrammen.
Kinderarzt 5:1077 (1974

35. LAUBER, K.:
Bestimmung von Serumeisen und Eisenbindungskapazität ohne Enteiweißung.
Z.Klin.Chem. 3:96 (1965)

36. LEDEGAARD-PEDERSEN, H. J., and ENGELL, H. C.:
Blood volume determination using one catheter in a central vein.
Acta Chir. Scand. 135:105 (1969)

37. LINDERKAMP, O., ROTH, G., SENGESPEIK, C., VERSMOLD, H. und RIEGEL, K.:
Blutvolumen, Serumeisen und Erythrozytenparameter von ausgetragenen, früh abgenabelten Säuglingen im ersten Lebensjahr.
Klin.Pädiatr. 186:511 (1974)

38. LINDERKAMP, O., LAU, B., RIEGEL, K. und BETKE, K.:
Blood volume of children with leukaemia.
Acta Paediatr.Scand. 67:53 (1978)

39. LINDERKAMP, O., VERSMOLD, H. T., RIEGEL, K. P., and BETKE, K.:
Estimation and prediction of blood volume in infants and children.
Eur.J.Pediatr. 125:227 (1977)

40. MAYR, S.:
Inaugural-Dissertation (in Vorbereitung)
Ludwig Maximilians-Universität München 1980

41. MEINEKE, H. A., and CRAFTS, R. C.:
Correlation between oxygen consumption and erythropoiesis in hypophysectomized rats treated with various doses of thyroxin.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 102:121 (1959)

42. MEINEKE, H. A., and CRAFTS, R. C.:
Further observations on the mechanism by which androgens and growth hormone influence erythropoiesis.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 149:298 (1968)

43. MORSE, M., CASSELS, D. E., and SCHULTZ, F. W.:
Blood volumes of normal children.
Am.J.Physiol. 151:448 (1947)

44. MÜLLER, A.:
Über die Grundgesetze der Hämodynamik.
Compt.Rend.II.Congr.Int.Ang.Ed.Universitaires, Fribourg, S. 1 (1956)

45. NETH, R., SCHÄFER, K. H., DILLY, P., und LAAK, E.:
Untersuchungen zur mikrochemischen Bestimmung der latenten und totalen Eisenbindungskapazität im Serum.
Klin.Wochenschr. 41:1087 (1963)

46. NIELSEN, M. H., and NIELSEN, N. C.:
Spectophotometric determination of Evans blue dye in plasma with individual correction for blank density by a modified Gaeblers method.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 14:605 (1962)

47. NOBLE, R. P., and GREGERSEN, M. I.:
Blood volume in clinical shock. I.Mixing time and disappearance rate of T-1824 in normal subjects and in patients with shock, determination of plasma volume in man from 10-minute sample.
J.Clin.Invest. 25:172 (1946)

48. PESCHLE, C., RAPPAPORT, I.A., SASSO, G. F., GORDON, A. S., and CONDORELLI, M.:
Mechanism of growth hormone (GH) action on erythropoiesis.
Endocrinology 91:511 (1972)

49. PINKERTON, P. H., SPENCE, I., OGILVIE, J. C., RONALD, A., MARCHANT, P., and RAY, P. K.:
An assessment of the Coulter Counter model S.
J.Clin.Pathol. 23:68 (1970)

50. PRADER, A., ZACHMANN, M., POLEY, J. R., and ILLIG, R.:
The metabolic effect of a small uniform dose of human growth hormone in hypopituitary dwarfs and in control children.
Acta Endocrinol. 57:115 (1968)

51. RAMSAY, W. N. M.:
The determination of iron in blood, plasma or serum.
Clin.Chim.Acta 2:214 (1957)

52. RAMSAY, W. N. M.:
The determination of the total iron-binding-capacity of serum.
Clin.Chim.Acta 2:221 (1957)

53. RICHTERICH, R.:
Klinische Chemie, Theorie und Praxis.
2. Aufl. (Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1968)

54. RODRIGUEZ, J. M., and SHAHIDI, N. T.:
Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in adaptive red-cell-volume-deficiency.
N.Engl.J.Med. 285:479 (1971)

55. ROSENKRANZ, A., BOZZINI, C. E., ALVAREZ UGARTE, C. A., MARTINEZ, M. A., and MAZZAFERRI, E.:
Red cell volume and composition of the carcass of hypophysectomized male rats after injection of testosterone.
J.Endocrinol. 63:259 (1974)

56. RUSSEL, S. I. M.:
Blood volume studies in healthy children.
Arch.Dis.Child. 24:88 (1949)

57. SCHLIMBACH, H. P., und BOROVICZENY, K. G.:
Hämatokritbestimmung.
Ärztl.Lab. 17:78 (1971)

58. SEIFERT, J., and MESSMER, K.:
Validity of blood volume determination in hemorrhagic shock in rats.
Eur.Surg.Res. 3:306 (1971)

59. SENN, V. Y., and KARLSON, K. E.:
Methodologic and actual error of plasma volume determination.
Surgery 44:1095 (1958)

60. SHAHIDI, N. T., VITALE, L. E., DESAI, J. N., RAO, L. M., KERR, G. R. and TUFFLI, G. A.:
Blood volume and erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in growth hormone deficiency.
In: Advances in Human Growth Hormone Research, p. 920. Symposion, October 1973, Baltimore (United States Department of Health, Education and Welfare)
NIH Publication no 74:612 (1973)

61. STAHNKE, N., BLUNCK, W., and SCHRÖTER, W.:
Action of growth hormone on erythropoiesis: Changes in red cell enzyme activities in growth-retarded patients with and without growth hormone deficiency.
Pediatr.Res. 10:802 (1976)

62. SUKAROCHANA, K., PARENZAN, L., THAKARDAS, N., and KIESEWETTER, W. B.:
Red cell mass determinations in infancy and childhood, with use of radioactive chromium.
J.Pediatr. 59:903 (1961)

63. SWAN, H., and NELSON, A. W.:
Blood volume I: Critique: Spun vs.isotope hematocrit, 125-RIHSA vs. 51 CrRBC.
Ann.Surg. 173:481 (1971)

64. VIART, P.:
Blood volume (51-Cr) in severe protein-calorie malnutrition.
Am.J.Clin.Nutr. 29:25 (1976)

65. VIART, P.:
Blood volume changes during treatment of protein-calorie malnutriton.
Am.J.Clin.Nutr. 30:349 (1977)

66. VITALE, L., SHAHIDI, N. T., KERR, G. E., WOLF, R. C., KORST, D. R., and MEYER, R. K.:
The role of growth hormone and thyroxine in erythropoietic restoration in hypophysectomized monkeys.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 138:418 (1971)

67. WILSON, J. F., and LAHEY, M. E.:
Studies on iron metabolism. II. Observations on Ramsey's method for determination of the iron-binding capacity of the serum.
Am.J.Dis.Child. 105:635 (1963)

68. WINTROBE, M. M.:
Clinical hematology.
6th.ed. (Lea et Febiger, Philadelphia 1967)

69. WITTE, A.:
Zur Frage der Zuverlässigkeit der Ermittlung von Hämatokrit und mittlerem Erythrozytenvolumen (MCV) im elektronischen Meßgerät (Coulter Counter): Vergleichende Untersuchungen an normo-, makro-, und mikrozytären Erythrozyten.
Inaugural-Dissertation, München 1978

70. ZOUMBOULAKIS, D., ANAGNOSTAKIS, D., KIOSSOGLOU, K., AGATHOPOULOS, A.:
Plasma and blood volumes in severly malnourished infants.
Acta Paediatr.Scand. 63:507 (1974)

DANKSAGUNG

Herrn Priv. Doz. Dr. Linderkamp danke ich für die Betreuung bei der Durchführung der Arbeit. Herrn Prof. Dr. Butenandt und Herrn Priv. Doz. Dr. Harms danke ich für die Mitwirkung bei der Untersuchung der minderwüchsigen Kinder bzw. der Patienten mit Zöliakie. Ohne ihre Hilfe wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. Betke und Herrn Prof. Dr. Riegel danke ich für die Arbeitsmöglichkeit und nützlichen Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt Frau Monika Güntner und Frau Claudia Wohlfarth für ihre aktive Unterstützung bei der Durchführung der Laboruntersuchungen.

11. LEBENSLAUF

Theresia Walburga Mader, geboren am 15. 3. 1951 in Stegbruck, Kreis Ansbach

Eltern:	Mathias Mader Theresia Mader, geb. Sand	
Schule:	Sept. 1957 - 1963	Volksschule Herrieden
	Sept. 1963 - 1970	Musisches Gymnasium München 2, Unterer Anger 2
	Juli 1970	Abitur
Studium:	Okt. 70 - Feb. 74	Universität Freiburg Fachbereich Humanmedizin
	Mai 74 - Feb. 77	Universität München Fachbereich Humanmedizin
	Mai 77 - Juni 78	Medizinalassistentenzeit
	August 1978	Bestallung zum Arzt
Beruf:	Januar 1979	Assistenzärztin an der Kinderabteilung des Deutschen Herzzentrums München